

## 针对肥厚表型心肌病发病机制治疗新药研发进展

刘彦博<sup>1,2</sup>, 田庄<sup>1,2</sup>, 张抒扬<sup>1</sup>

中国医学科学院北京协和医院<sup>1</sup> 心内科<sup>2</sup> 国际医疗部, 北京 100730

通信作者: 田庄, E-mail: tianzhuang@sina.com

**【摘要】** 肥厚型心肌病 (HCM) 是一种以心肌肥厚为临床表型特征的心肌病。其病因主要为编码肌小节蛋白基因突变, 此外, 其他系统性疾病也会导致心肌病变, 主要表现为心肌肥厚, 如先天性代谢性疾病 (溶酶体贮积病)、系统性淀粉样变 [转甲状腺素蛋白淀粉样变 (ATTR)] 和法布雷病等。既往缺乏针对 HCM 病因和发病机制的治疗药物。近年来, 这些治疗药物问世并取得了良好效果。Mavacamten 通过抑制肌球蛋白重链的 ATP 活性来降低心肌收缩力以改善心肌肥厚, 可显著降低患者的左心室流出道 (LVOT) 压差、心室壁张力和心肌损伤。氯苯唑酸通过抑制转甲状腺素蛋白 (TTR) 的解离及后续淀粉样物质的生成与沉积, 可降低转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变 (ATTR-CA) 患者的死亡率, 改善心功能。基因沉默药物、基因编辑技术有效减少异常 TTR 水平。利用基因重组技术体外合成  $\alpha$  半乳糖苷酶 A 的替代治疗, 可有效降低法布雷病心脏受累患者的左心室质量指数 (LVMI)、改善心功能、降低心绞痛发作次数及患者死亡率。

**【关键词】** 肥厚型心肌病; 肌球蛋白抑制剂; 氯苯唑酸; 酶替代疗法; 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2097-0501(2023)01-0036-07

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.01.005

## Progress in New Therapies Targeting the Pathogenesis of Cardiomyopathy with Hypertrophic Phenotype

LIU Yanbo<sup>1,2</sup>, TIAN Zhuang<sup>1,2</sup>, ZHANG Shuyang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, <sup>2</sup>Department of International Medical Services, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: TIAN Zhuang, E-mail: tianzhuang@sina.com

**【Abstract】** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is cardiomyopathy with a clinical phenotype of cardiac hypertrophy. The etiology includes genetically defective encoding sarcomeres, congenital metabolic diseases such as lysosomal storage diseases, systemic amyloidosis such as transthyretin amyloidosis (ATTR), and Fabry disease. Previous therapies did not target the etiology and pathogenesis and therefore were less effective. In recent years, treatments targeting different mechanisms of myocardial hypertrophy have achieved good results. Mavacamten can reduce myocardial contractility by inhibiting ATP activity, thereby significantly improving left ventricular outflow tract (LVOT) obstruction, cardiac contractility, ventricular tension, and limiting myocardial damage. By inhibiting the dissociation of transthyretin (TTR) and subsequent

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新阶段工程 (2021-I2M-1-003)

引用本文: 刘彦博, 田庄, 张抒扬. 针对肥厚表型心肌病发病机制治疗新药研发进展 [J]. 罕见病研究, 2023, 2 (1): 36-42. doi: 10.12376/j.issn.2097-0501.2023.01.005.

formation and deposition of the amyloid fibril, tafamidis can reduce the mortality and morbidity of patients with transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA). Gene silencing and gene editing technology can reduce abnormal TTR levels. Synthesis of  $\alpha$ -galactosidase A by gene recombination technology *in vitro* can effectively reduce left ventricular mass index (LVMI), improve cardiac function, reduce angina attacks and decrease mortality of Fabry disease.

**【Key words】** hypertrophic cardiomyopathy; myosin inhibitor; tafamidis; enzyme replacement therapy; transthyretin cardiac amyloidosis

**Funding:** Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-003)

*J Rare Dis*, 2023, 2(1):36-42

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是一种以心肌肥厚为特征的心肌疾病。世界范围内各心脏病学会对其定义及分类有一定差异。欧洲心脏病学会 HCM 指南提出<sup>[1]</sup>, 成人的 HCM 定义为: 除外负荷增加因素, 通过任何影像技术 (超声、核磁、CT) 显示左心室心肌节段厚度超过 15 mm。在该类患者中, 通常不伴有左心室腔的扩大, 需排除负荷增加 (如高血压、主动脉瓣狭窄和先天性主动脉瓣下隔膜等) 引起的左心室室壁增厚。虽然目前 HCM 的基因层面诊疗技术日新月异, 但临床心肌肥厚表型仍是诊疗重要的出发点, 深究病因, 70% 是基因突变所致, 其中 60% 为肌小节蛋白基因, 包括肌球蛋白重链 7、肌球蛋白结合蛋白 C、心肌肌钙蛋白等, 另有约 10% 的患者是由其他系统性、遗传性、代谢性疾病引起, 部分学者也称为 HCM 拟表型, 主要包括: 糖原贮积症、溶酶体贮积病、转甲状腺素蛋白淀粉样变 (transthyretin amyloidosis, ATTR) 及线粒体疾病, RASopathies (参与 RAS-MAPK 信号传导的几个基因变异)、血色病等<sup>[2]</sup>。

既往无论各种病因, 以心肌肥厚为主要表现的心肌病的治疗重点为缓解症状、改善心肌重构和纠正并发症, 缺乏针对性特定病理生理通路的治疗, 因此效果欠佳, 无法阻止心肌病变进展。随着心肌病分子生物学研究的深入, 一些针对 HCM 不同发病机制的治疗药物应运而生, 并且取得了改善患者临床症状和/或降低病死率的良好效果, 近几年先后得到美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的正式批准。这些治疗包括作用于肌小节蛋白药物、酶替代疗法 (补充降解糖原的酶), 以及稳定转甲状腺素蛋白 (transthyretin, TTR) 减少淀粉样物质生成的药物。本文拟以这三类不同发病机制的肥厚表型心肌病为重点, 介绍相关治疗新药的研究进展。值得注意的是, 美国心脏病协会关于 HCM

的指南中提出, 全身性疾病或左心室肥大的继发性原因导致心肌肥厚的机制、治疗策略不同, 将其排除在 HCM 定义之外<sup>[3]</sup>, 与欧洲心脏病学会分类及定义不同, 但在国内实际临床诊疗中, 该类患者常在心内科就诊并接受治疗, 故本文一并讨论。

## 1 肌小节蛋白基因突变导致的 HCM

约 60% 的 HCM 是由肌小节蛋白基因突变所致, 其中最常见的 2 个突变基因是  $\beta$ -心肌肌球蛋白重链和心肌肌球蛋白结合蛋白 C。基因突变后致肌球蛋白 ATP 活性增强, 张力增加和/或肌动蛋白丝的无负荷滑动速度增加, 最终导致肌节过度收缩, 是此类 HCM 主要的病理生理机制<sup>[3]</sup>。根据是否存在左心室流出道 (left ventricular outflow tract, LVOT) 梗阻, 分为梗阻性 HCM (obstructive HCM, oHCM) 和非梗阻性 HCM (non-obstructive HCM, noHCM)。目前用于治疗该种 HCM 的药物主要为  $\beta$  受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂, 非疾病特异性治疗未明显改善 HCM 疾病进展和预后, 且耐受性欠佳, 如果药物治疗后仍出现晕厥症状, 或静息/运动后流出道压差仍 >50 mm Hg, 患者需要接受外科手术改善梗阻。

### 1.1 针对细胞离子通道和代谢机制药物

多年来, 学术界针对 HCM 发病机制中的不同通路进行了大量研究。如针对肌小节突变细胞内钙离子紊乱, 钙脱敏剂地尔硫草在疾病早期可以显著改善无症状肌小节蛋白基因突变携带者的左心室重构<sup>[4]</sup>; 针对心肌细胞中能量代谢异常, 代谢调节剂 (包括哌克昔林和曲美他嗪) 可以改善 noHCM 患者的心室舒张功能及运动耐量; 晚期钠电流抑制剂 (雷诺嗪) 会抑制细胞胞内钠离子及钙离子超载, 改善心肌收缩力和能量代谢, 对携带肌小节突变基因大鼠自出生起给予雷诺嗪, 可预防 HCM, 延缓疾病进展。但以上

药物均未经大规模临床试验证实有效。

## 1.2 肌球蛋白抑制剂

### 1.2.1 第一代肌球蛋白抑制剂

2016年, Science 发表了一篇新型药物 mavacamten 的动物实验研究结果<sup>[5]</sup>, 该小分子药物可以与心肌肌球蛋白重链的 ATP 酶结合后抑制其活性来降低心肌收缩力, 应用在  $\beta$ -心肌肌球蛋白重链基因突变小鼠时, 发现其可以逆转心室壁肥厚和心肌细胞排列紊乱, 抑制心肌纤维化, 考虑可能与抑制肥厚和促纤维化基因表达相关。这是第一代肌球蛋白抑制剂的代表药物。

2019年, Heitner 等<sup>[6]</sup>的Ⅱ期开放标签 PIONEER-HCM 研究, 入组了 21 例 oHCM 患者, 分为 A 组和 B 组, A 组服用 mavacamten 10~15 mg 1 次/日, 未服用  $\beta$  受体阻滞剂或其他治疗药物, B 组患者在  $\beta$  受体阻滞剂基础上服用 mavacamten 2.5~5 mg 1 次/日, 12 周时 A 组患者运动后平均 LVOT 压力阶差从基线 103 mm Hg 降至 19 mm Hg, B 组患者运动后平均 LVOT 压力阶差从 86 mm Hg 降至 64 mm Hg。Mavacamten 耐受性良好, 不良事件主要为轻度和中度。肯定或可能与 mavacamten 有关的最常见不良事件是高剂量药物所致的左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 可逆性降低。2020 年 Ho 等<sup>[7]</sup>的Ⅱ期、随机双盲安慰剂对照研究 MAVERICK-HCM 纳入 59 例 oHCM 患者, 均使用  $\beta$  受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂作为基础治疗, 随机被分配至 2 种不同剂量 mavacamten 组 (5 mg qd 起始, 动态调整药物剂量达到目标血浆水平 200 或 500 ng/mL) 或安慰剂, 16 周随访显示使用 mavacamten 患者的 N 端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP) 和肌钙蛋白水平较安慰剂组显著降低, 提示心室壁张力有改善, 但是美国纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心脏功能分级和最大摄氧量等在两组间未见明显差异。严重不良事件在两组之间无显著差异, 5 例 (13%) 患者使用 mavacamten 后出现可逆性 LVEF 降低 (<45%)<sup>[7]</sup>。随后, 2020 年 Olivotto 等<sup>[8]</sup>的Ⅲ期随机双盲研究 EXPLORE-HCM 纳入 251 例 oHCM 患者, 对比 mavacamten (5 mg 起始, 靶剂量 15 mg qd) 和安慰剂, 研究主要终点为复合功能性终点, 包括摄氧峰值提高和 NYHA 分级变化情况。同样, 患者均使用  $\beta$  受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂作为基础治疗, 随访 30 周结果显示 mavacamten 组达到主要复合终点的患者比对照组多两倍,

运动后 LVOT 压力阶差显著降低。7 例 (6%) 服用 mavacamten 的患者出现 LVEF<50%, 停药后恢复。基于这些临床安全性、有效性结果, 2022 年 4 月美国 FDA 正式批准 mavacamten 上市。

2021 年中国也开始 mavacamten 相关临床研究。在不同 CYP2C19 基因型的健康人群中进行的 I 期研究 (NCT05135871), 探索 CYP2C19 基因多态性是否会影响 mavacamten 代谢。在 oHCM 患者中进行的Ⅲ期随机双盲对照研究 (NCT05174416), 拟入组 81 例患者, 观察 mavacamten 降低 LVOT 压力阶差的作用。目前这两项研究仍在进行中。

Mavacamten 可在现有治疗药物基础上进一步显著改善 LVOT 压力阶差、运动功能、心室壁张力和心肌损伤<sup>[7-8]</sup>, 有可能使得患者免于外科手术, 未来有望成为 HCM 患者的一线治疗药物。后续有待进行以“硬终点” (减少死亡、心房颤动和心力衰竭) 为主要指标的临床研究, 特别是在 noHCM 患者中开展。安全性方面, 在临床研究中未发现严重的不良反应, 但观察时间仅 12~30 周, 未来仍需要长期监测, 这需要上市后真实世界的观察随访。

### 1.2.2 第二代肌球蛋白抑制剂

Aficamten 是第二代心肌肌球蛋白抑制剂, 与心肌肌球蛋白 ATP 结合, 产生和 mavacamten 类似的作用。Aficamten 的半衰期较短, 在 2 周内可以达到稳态 (mavacamten 需要 6 周左右)。在 oHCM 患者中进行了 REDWOOD-HCM Ⅱ期临床研究, 分为 2 个剂量组 (分别为平均 10 mg 和 14 mg, 1 次/日, 口服), 根据超声心动图的 LVEF 上调剂量; 第 10 周时随访显示与安慰剂相比, 2 个剂量组静息 (分别降低 40 mm Hg 和 43 mm Hg) 和 Valsalva 呼气后 (分别降低 36 mm Hg 和 53 mm Hg) LVOT 压力阶差有显著降低, NT-proBNP 和心肌肌钙蛋白水平显著下降 (2 个剂量组综合分析较安慰剂组降低 67%), LVEF 仅轻度降低 (但都在正常范围内)<sup>[9]</sup>。

## 2 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变

ATTR 是由于不稳定的 TTR 沉积所致的系统性疾病。TTR 主要在肝脏合成, 正常情况下为四聚体, 解离成单体后错误折叠为淀粉样物质, 沉积于心肌间质, 导致限制型心肌病和进行性心力衰竭, 即为转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变 (transthyretin amyloidosis cardiac amyloidosis, ATTR-CA)。根据有无

TTR 基因突变可以将 ATTR 分为遗传型/突变型 (mutant ATTR, ATTRm) 和野生型 (wild-type ATTR, ATTRwt)。既往认为 ATTR-CA 属于罕见病, 但是根据国外的研究显示, 在 75 岁以上射血分数保留的心力衰竭患者进行尸检发现有 25% 存在 ATTRwt-CA, 60 岁以上射血分数保留的心力衰竭患者进行核素扫描发现 13% 存在 ATTRwt-CA<sup>[10]</sup>。ATTR-CA 预后差, 确诊后预期寿命仅有 2~6 年, 大多数死亡为心源性, 包括猝死和心力衰竭<sup>[11]</sup>。

## 2.1 稳定 TTR 小分子药物

ATTR-CA 的主要治疗药物一种是能够稳定 TTR 四聚体的小分子药物, 减缓 TTR 四聚体的解离, 降低游离单体的浓度, 从而减少淀粉样变的产生, 如氯苯唑酸 (tafamidis)<sup>[11]</sup> 和 AG10 等; 另一种是与编码 TTR 蛋白的信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 相结合, 导致其降解或者关闭, 来降低肝内 TTR 的合成, 如 patisiran 和 inotersen 等。目前证实能够有效改善 ATTR-CA 预后的治疗药物为氯苯唑酸, 其他药物仅被证实能够改善 ATTRm 患者的多发周围神经病变。

氯苯唑酸是目前唯一被证实能够降低 ATTR-CA 患者病死率的药物。2018 年 Maurer 等<sup>[12]</sup> 的 III 期随机双盲对照临床研究纳入 441 例 ATTR-CA 合并心力衰竭的患者, 与安慰剂相比, 接受氯苯唑酸 (包括 20 mg/d 和 80 mg/d) 治疗的患者 (75% 为 ATTRwt, 25% 为 ATTRm), 30 个月的全因死亡率 (降低 30%) 和心血管相关住院率 (降低 32%) 显著减少, 不良事件发生率相似, 值得注意的是, 该药物未明显改变室间隔厚度 ( $-0.11 \text{ mm} \pm 0.2$ )。预设剂量的亚组分析显示氯苯唑酸 80 mg 组患者的全因死亡率、心血管相关住院率及其复合终点事件发生率均较安慰剂组显著降低, 而 20 mg 组患者全因死亡率无显著降低。因此, 2019 年 5 月, 美国 FDA 批准氯苯唑酸 80 mg (之后改变剂型为 61 mg) 治疗 ATTR-CA, 这是美国批准上市用于治疗 ATTR-CA 的首个药物。2020 年 10 月, 中国国家药品监督管理局批准氯苯唑酸 (61 mg) 用于治疗 ATTR-CA。2021 年, 欧洲心脏病学会急性心力衰竭诊断与治疗指南也推荐氯苯唑酸用于治疗 ATTR-CA 合并心力衰竭患者, 以改善症状, 降低心血管病的住院率和死亡率<sup>[13]</sup>。

## 2.2 基因沉默药物

### 2.2.1 小干扰 RNA

Patisiran 是一种小干扰 RNA, 以序列特异方式与 TTR 基因靶 mRNA 结合, 通过酶降解起到敲除作用,

从而阻断 TTR 蛋白的生成。2019 年发表的 APOLLO 研究是一项随机双盲安慰剂对照的 III 期临床研究, 纳入 225 例 ATTRm 多发性周围神经病变患者, 对比 patisiran (静脉注射, 0.3 mg/kg, 每 3 周一次) 和安慰剂对神经病变的效果。探索性分析显示, 与安慰剂相比, 使用 patisiran 18 个月后能够降低合并心脏受累患者的左心室壁厚度 (减少 0.9 mm) 和 NT-proBNP 水平 (为安慰剂组的 45%), 提示该药物能延缓 ATTRm 患者的心脏病变<sup>[14]</sup>。Patisiran 安全性良好, 但在用药前需要使用类固醇激素、抗组胺药和口服对乙酰氨基酚等预防过敏反应, 长期服用易增加感染和骨质疏松的风险。目前进行中的 III 期临床研究 APOLLO-B (NCT03997383) 主要观察 patisiran 是否能够改善 ATTR-CA 患者的预后。

### 2.2.2 反义寡核苷酸

Inotersen 是一种反义寡核苷酸药物, 含 20 个左右核苷酸, 以序列特异方式与编码 TTR 蛋白的 mRNA 相结合, 导致 mRNA 降解, 抑制 TTR 蛋白生成<sup>[13]</sup>。在一项单中心开放标签研究中, 纳入 33 例合并有左心室肥厚和心力衰竭并使用 inotersen (300 mg, 皮下注射, 每周 1 次) 的 ATTRm-CA 患者, 在治疗 2 年后, MRI 测量的平均左心室质量下降了 8.4%, 6 分钟步行距离增加 20.2 m; 3 年时左心室质量下降 11.4%; 6 分钟步行距离增加 16.2 m<sup>[15]</sup>。Inotersen 治疗 ATTR-CA 的 II 期临床试验 (NCT03702829) 正在进行, 旨在观察药物治疗后 ATTR-CA 患者超声心动图和核磁共振参数的变化及药物的安全性和耐受性。研究结果将为 inotersen 治疗 ATTR-CA 的有效性和安全性提供依据。Inotersen 已经美国 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准上市; patisiran 除了在美国、欧洲上市之外, 澳大利亚、冰岛、列支敦士登、挪威、巴西等均已批准上市。两者目前尚未在中国上市。

### 2.2.3 其他

2021 年, Gillmore 等<sup>[16]</sup> 采用 CRISPR-Cas9 基因编辑疗法 NTLA-2001 在 6 例 ATTRm 合并多发性神经病变患者中进行 I 期临床试验, 患者分为两组, 分别接受静脉注射、总 RNA 剂量 0.1 mg/kg 或 0.3 mg/kg 治疗。结果显示注射单剂药物可以在第 28 天有效降低患者血清中 TTR 水平 (不同药物剂量降低 52%~87%), 安全性良好, 无严重不良事件发生, 出现的不良事件也均为轻度。这是该项技术首次应用于人体治疗遗传疾病。

### 3 法布雷病

法布雷病是一种罕见的 X 伴性遗传的溶酶体贮积病, 由于 Xq22 上  $\alpha$  半乳糖苷酶 A 基因突变导致该酶活性部分或全部丧失, 造成其代谢底物三己糖酰基鞘脂醇 (globotriaosylceramide, GL-3) 相关的鞘脂在人体各器官、组织贮积, 最终导致机体功能异常<sup>[17-18]</sup>。男性往往在儿童至青少年时期出现临床症状, 在中青年死于心脑血管并发症或严重的肾功能衰竭, 平均生存期较健康人群缩短 20 年, 女性患者则缩短约 10 年。0%~60% 的法布雷病患者有心脏受累, GL-3 可以沉积在心肌细胞、心脏传导系统和内皮细胞等, 导致左心室肥厚、心肌纤维化、心力衰竭、缓慢性心律失常及心绞痛等, 是法布雷病患者死亡的常见原因<sup>[18]</sup>。

#### 3.1 酶替代疗法

利用基因重组技术体外合成  $\alpha$  半乳糖苷酶 A 替代体内缺陷的酶是法布雷病的特异性治疗。目前进入临床使用的产品有两种, 分别是半乳糖苷酶  $\alpha$  (agal-sidase- $\alpha$ ) 和半乳糖苷酶  $\beta$  (agalsidase- $\beta$ ), 这两种药物分别在 2020 年和 2019 年在中国获批上市。半乳糖苷酶  $\alpha$  推荐剂量为 0.2 mg/kg, 半乳糖苷酶  $\beta$  为 1 mg/kg, 均为每两周注射一次。

酶替代疗法 (enzyme replacement treatment, ERT) 可以降低血浆、尿液和组织中 GL-3 的浓度, 并进一步改善受累脏器的结构和功能。经过半乳糖苷酶  $\alpha$  治疗 10 年, 基线左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI) 升高 ( $\geq 50 \text{ g/m}^2.7$ ) 的男性患者 LVMI 有显著减低, 女性患者和基线 LVMI 未升高的男性患者 LVMI 较基线无改变。5 项队列研究和 2 项随机对照试验的荟萃分析显示 ERT 治疗可以有效降低 LVMI<sup>[19]</sup>。男性患者经 10 年 ERT 后 LVEF 基本不变, 女性患者 LVEF 有降低但仍在正常范围 (尽管非常轻微, 统计学有显著差异)<sup>[20]</sup>。ERT 治疗还有助于改善心功能和心绞痛发作。法布雷观察研究显示, ERT 治疗不仅可以延缓 LVMI 的增长速度, 还可降低死亡率, 男性患者生存时间延长 17.5 年 (相较于既往无治疗时)<sup>[21]</sup>。半乳糖苷酶  $\beta$  的观察性研究显示 30 岁之前就开始接受 ERT 的患者 LVMI 显著下降, 而 50 岁以上才开始 ERT 患者的 LVMI 显著增加<sup>[22]</sup>。同样有研究显示, 如果治疗时已经出现左心室心肌纤维化, 经过治疗后左心室质量、心肌功能 (收缩径向应变率) 和运动耐力无显著改善, 而基线无纤维

化的患者则均有显著改善。表明 ERT 治疗法布雷病心脏受累最好在心肌纤维化出现之前开始, 以实现心肌形态、功能和运动耐力的长期改善<sup>[23]</sup>。

#### 3.2 增加酶活性药物

Migalastat 为小分子口服药物, 能够选择性、可逆性地结合特定突变类型的  $\alpha$  半乳糖苷酶 A, 使其稳定并促进其进入溶酶体, 清除累积的 GL-3, 从而发挥治疗作用。III 期临床试验显示, 具有适合突变的法布雷病患者接受 migalastat 治疗 (双盲给药, 每隔一天给予盐酸 migalastat 150 mg 或安慰剂) 18 个月后, 与安慰剂组相比 LVMI 显著降低<sup>[24]</sup>。既往使用半乳糖苷酶治疗的患者更换为 migalastat 后, 与继续使用者相比, migalastat 能够显著降低 LVMI 和心脏事件<sup>[25]</sup>。因此对于具有适合突变的法布雷病患者来说, migalastat 是一个有效、方便的口服治疗方法。美国 FDA 和欧洲 EMA 已经批准该药上市, 目前尚未在中国上市, 在全球其他 40 个国家已经批准上市。

#### 3.3 基因治疗

2017 年, 加拿大 Khan 等<sup>[26]</sup> 采用慢病毒介导, 在体外将  $\alpha$  半乳糖苷酶 A 全功能基因注入 5 例男性法布雷病患者的 CD34<sup>+</sup> 造血干细胞/祖细胞后移植回患者体内。结果显示, 所有患者在 1 周内产生的  $\alpha$  半乳糖苷酶 A 均接近正常水平, 血浆和尿液中的代谢底物 GL-3 水平降低, 并未发现严重的不良事件。其中 3 例患者选择停止既往 ERT。基因治疗可能是法布雷病患者的有效治疗选择, 但需要更多的研究及更长时间的观察。

### 4 结语

目前心肌病的治疗已经进入精准时代, 基因治疗为常见和罕见遗传性疾病带来了新希望。Mavacamten 通过抑制 HCM 肌小节基因突变所致过度活化的肌球蛋白-肌动蛋白横桥 ATP 酶活性来改善心肌过度收缩和舒张受限, 从 HCM 发病机制入手, 临床研究也证实较目前使用的药物 ( $\beta$  受体阻滞剂、钙通道阻滞剂) 有更好的疗效。ATTR-CA 的病因在于肝脏合成的 TTR 形成淀粉纤维沉积, 因此抑制肝脏合成该蛋白或者抑制蛋白形成淀粉纤维的药物能够有效改善患者临床症状和预后, 特别是基因编辑技术, 可能有望“治愈”该类疾病。此外, 由于患者在诊断时已有脏器内淀粉物质沉积并影响脏器功能, 未来希望能够研发清除脏器中淀粉纤维药物, 与上述药物联合使用,

有望更好改善脏器功能和预后。ERT 或者小分子药物能够提高法布雷病患者体内酶水平或者活性,有效改善心脏结构和功能并延长患者生存期。腺相关病毒载体成为体内基因导入主要平台之一,多项研究已在 ClinicalTrials.gov 注册。在不久的将来,可能会有新的证据证明基因治疗在法布雷病中的安全性和有效性。

**作者贡献:** 刘彦博、田庄负责相关研究资料的收集,以及本文的起草工作;田庄、张抒扬参与修改文章的关键内容。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (39): 2733-2779.
- [2] Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9862): 242-255.
- [3] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2020, 142 (25): e558-e631.
- [4] Ho CY, Lakdawala NK, Cirino AL, et al. Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression [J]. *JACC Heart Fail*, 2015, 3 (2): 180-188.
- [5] Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice [J]. *Science*, 2016, 351 (6273): 617-621.
- [6] Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a clinical trial [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170 (11): 741-748.
- [7] Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of Mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (21): 2649-2660.
- [8] Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10253): 759-769.
- [9] Maron MS, Masri A, Choudhury L, et al. Phase 2 study of aficamten in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81 (1): 34-45.
- [10] Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68 (2): 161-172.
- [11] Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2022, 15 (1): e008193.
- [12] Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (11): 1007-1016.
- [13] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 42 (36): 3599-3726.
- [14] Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis [J]. *Circulation*, 2019, 139 (4): 431-443.
- [15] Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, et al. Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy [J]. *Amyloid*, 2020, 27 (1): 52-58.
- [16] Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385 (6): 493-502.
- [17] Germain DP. Fabry disease [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, 5: 30.
- [18] Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, et al. Diagnosis and screening of patients with fabry disease [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, 16: 551-558.
- [19] Lee CL, Lin SP, Niu DM, et al. Fabry disease and the effectiveness of Enzyme Replacement Therapy (ERT) in Left Ventricular Hypertrophy (LVH) improvement: a review and meta-analysis [J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19 (1): 126-131.
- [20] Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights,

- achievements, and lessons learned from a global patient registry [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17 (1): 238.
- [21] Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: a Fabry outcome survey analysis [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2015, 3: 21-27.
- [22] Germain DP, Weidemann F, Abiose A, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- $\beta$ : data from the Fabry Registry [J]. *Genet Med*, 2013, 15 (12): 958-965.
- [23] Weidemann F, Niemann M, Breunig F, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment [J]. *Circulation*, 2009, 119 (4): 524-529.
- [24] Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (6): 545-555.
- [25] Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study [J]. *J Med Genet*, 2017, 54 (4): 288-296.
- [26] Khan A, Barber DL, Huang J, et al. Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease [J]. *Nature Communications*, 2021, 12 (1): 1178.
- (收稿: 2021-12-28 录用: 2022-01-05)  
(本文编辑: 唐牧云)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《罕见病研究》2023 年征订启事

《罕见病研究》杂志是由国家卫生健康委员会主管, 中国医学科学院北京协和医院主办的综合性医学专业期刊。2021 年经国家新闻出版署批准创刊, 于 2022 年 1 月正式出版。目前为中文、季刊, 国内外公开发行人(国内邮发代号: 82-257)。

《罕见病研究》杂志作为我国罕见病研究领域的重要窗口和权威性学术交流平台之一, 在国家卫生健康委员会的指导下, 致力于促进国内外罕见病预防、诊治和保障领域的学术交流合作, 汇聚全国罕见病研究领域专家资源, 追踪报道罕见病相关基础医学、临床医学、转化医学、药理学、伦理学及政策法规研究等方面的新动态、新进展和新成果, 为从事罕见病相关研究的政策制定者、科技人员和医务工作者提供参考和借鉴。

本刊辟有述评、专家笔谈、论著、综述、指南与共识、病例报告、多学科病例讨论、影像专栏、孤儿药专栏、罕见病政策研究、教学与科研等栏目。刊登内容涵盖基础医学、临床医学、药理学、转化医学、医学伦理学等基础和应用研究多个领域。

欢迎专家学者们踊跃投稿!

本刊网址: <https://jrd.chard.org.cn>

编辑部邮箱: [jrd@chard.org.cn](mailto:jrd@chard.org.cn)

编辑部地址: 北京市朝阳区建外 SOHO 东区 4 号楼

联系电话: 010-85893835