

Mavacamten 治疗肥厚型心肌病的研究进展

蓝庆肃¹ 武锋超¹ 马兰虎¹ 韩冰^{1,2,3} 徐金¹ 彭瑜^{2,3} 张钰^{2,3}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省心血管疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 肥厚型心肌病是一种常见的遗传性心肌病, 通常由编码肌节相关蛋白质的基因突变所引起, 主要表现为劳力性呼吸困难、胸痛及晕厥等。肥厚型心肌病已报道半个多世纪, 但在药物治疗上无较大的进展, 直至肌球蛋白靶向抑制剂 mavacamten 的出现, 为不同类型的肥厚型心肌病患者带来了曙光, 是遗传性心肌病精准治疗的一大进步。现对国外有关 mavacamten 治疗肥厚型心肌病的研究进展进行综述。

【关键词】 Mavacamten; 肥厚型心肌病; 肌球蛋白; N 末端脑钠肽前体

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.017

Mavacamten in Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy

LAN Qingsu¹, WU Fengchao¹, MA Lanhu¹, HAN Bing^{1,2,3}, XU Jin¹, PENG Yu^{2,3}, ZHANG Zheng^{2,3}

(1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Heart Center, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 3. Key Laboratory of Cardiovascular Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM), a common hereditary cardiomyopathy, is usually caused by a mutation in a gene that codes for sarcomere related proteins. The main manifestations were exertional dyspnea, pectoralgia and syncope. HCM has been reported for more than half a century, but has not made great progress in drug therapy. Until the appearance of the myosin targeted inhibitor mavacamten, it brings the dawn for patients with different types of HCM, which is a great progress in the precise treatment of hereditary cardiomyopathy. In this article, we will summarize the foreign research on mavacamten in the treatment of HCM.

【Key words】 Mavacamten; Hypertrophic cardiomyopathy; Myosin; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是由多种基因突变所致的常染色体显性遗传病, 该病是青少年和运动员心脏性猝死的首要原因^[1]。HCM 被认为是常见的遗传性心肌病, 其发病率约为 1:500^[2]。现已证实有超过 29 个基因的 1 500 余种突变可引发 HCM, 这些基因绝大部分位于编码肌节蛋白的基因上。在治疗方面, 由于该病机制不明, 临床用药的选择性差, 药物研究停滞不前, 但分子靶向药物 mavacamten 的出现使 HCM 的治疗有了突破性的进展, 开启了 HCM 治疗的新纪元。

1 引发 HCM 患者心肌收缩能力增强的分子机制

引发 HCM 的基因突变有多种, 但以心脏型肌球蛋白结合蛋白 C 基因 (MYBPC3) 和心脏 β -肌球蛋白

重链基因 (MYH7) 最为常见, 占有 HCM 患者的 50%, 且至少占已发现先证者的 75%, 而其他 HCM 基因所占比例约为 10%^[3-4], 相关基因突变如何导致多种临床和解剖表型, 尤其是肥大, 目前尚不可知^[5], 下面以两种最常见的基因突变为例, 阐述 HCM 患者心肌收缩能力异常增强的可能机制。

β -肌球蛋白重链作为分子马达, 该蛋白可被胰蛋白酶分解为轻酶解肌球蛋白和重酶解肌球蛋白, 而重酶解肌球蛋白可被木瓜蛋白酶分解为两个球形的亚片断 (S1) 和一个棒状的亚片断 (S2), 该蛋白由 MYH7 所编码。MYH7 突变所致的 HCM 削弱了 S1 与 S2 之间的相互作用^[6], 引起氨基酸异常, 导致头部相互作用模体 (interacting-heads motif, IHM) 无法形成, 从而引

基金项目: 科技部国家重点研发计划项目 (2018YFC1311505); 甘肃省心血管疾病重点实验室建设项目 (1206RTSA025); 甘肃省心血管病临床医学研究中心 (甘科技[2018]20 号); 2020 兰州大学中央高校基本科研专项资金 (lzujbky-2020-kb18)

通信作者: 张钰, E-mail: zhangccu@163.com

起在收缩期可与肌动蛋白相互作用的肌球蛋白头部总数的增加^[6],导致心肌收缩能力的增强。

MYBPC3 可表达为心脏型肌球蛋白结合蛋白(cMyBP-C),该蛋白主要参与收缩能力的调节。cMyBP-C 的氨基端结构域可与肌球蛋白 S2 结合,而羧基端结构域可介导 cMyBP-C 与肌球蛋白及肌动蛋白的相互作用^[7]。对于 MYBPC3 突变所致 HCM 的机制,可能有以下几种解释:(1)多数已知的 MYBPC3 突变(> 60%)是截断突变,引起羧基端被截断的 cMyBP-C 的生成,引发肌球蛋白和/或肌联蛋白结合位点的缺乏^[8],进而导致细肌丝与粗肌丝之间运动失衡,干扰其舒缩功能;(2)突变的 cMyBP-C 对肌球蛋白 S1 的亲合力减低,从而导致可参与肌肉收缩的 S1 增多,肌肉收缩能力增强^[9];(3)由于基因突变所致的异常截断蛋白可被细胞内无义介导的信使 RNA 衰变或泛素-蛋白酶体系统清除,导致单倍机能不全的问题^[10]。cMyBP-C 的减少可引起肌球蛋白与肌动蛋白之间的距离减少,进而导致心肌收缩能力增强。

2 mavacamten 的作用机制

肌球蛋白分解腺苷三磷酸(ATP)为肌肉收缩提供能量,但在 HCM 患者中 ATP 酶的活性明显增高,降低肌球蛋白的 ATP 酶活性将改善心肌的总体收缩特性。通过研究肌球蛋白的化学-机械循环发现,S1 释放无机磷酸是限速步骤,另一个较为关键的步骤是腺苷二磷酸(ADP)的释放,ADP 由活动位上释放后才能结合 ATP,引发下一轮循环的产生。针对此分子机制,MYK461 应运而生,初始被命名为 MYK461,而后更名为 mavacamten,现将 mavacamten 治疗 HCM 的机制总结如下。

2.1 通过降低 S1 释放无机磷酸抑制 ATP 酶活性及改善心肌能量代谢

2016 年 Green 等^[11]使用 mavacamten 以剂量依赖性方式降低 ATP 酶的活性,最大剂量的 mavacamten 使其 ATP 酶活性降低约 90%,并且 mavacamten 对无机磷酸释放的影响与剂量密切相关,但不减慢 ADP 的释放。数据表明,mavacamten 降低了肌球蛋白的强结合状态时间与总循环时间之比,从而降低了肌力,并且遏止了心室肥大、心肌细胞紊乱和心肌纤维化的发展。以 HCM 小鼠为研究对象,给予 mavacamten 治疗后发现疾病的进展减缓,并部分消退 HCM 老年小鼠心肌细胞的肥大。不仅如此,通过对比线粒体基因表达失调的水平发现,mavacamten 还可降低线粒体基因的异常表达,从而改善心肌能量代谢。

2.2 影响 ADP 的释放

在体外试验中观察到,ADP 的释放也受到了

mavacamten 的抑制,ADP 的释放速率减少了约 50%,与未使用 mavacamten 的状态相比,使用 mavacamten 的过程中发现,ADP 结合状态下肌球蛋白与肌动蛋白的结合率明显降低^[12],这与 2016 年 Green 等^[11]的研究结果不同。上文已知,ADP 与肌球蛋白结合时,不能与 ATP 结合以开启下一轮循环,体外试验证明 mavacamten 可通过减少 ADP 的释放引起可参与化学-机械循环的肌球蛋白减少,从而减弱心肌收缩能力。

2.3 稳定肌球蛋白的自抑制状态

在肌肉松弛的过程中,肌球蛋白的 ATP 酶活性与肌动蛋白结合的能力被暂时禁止,肌球蛋白的 S1 及 S2 结构域功能暂时关闭^[13],此为心肌的“节能”措施,该状态的动力学特点与超松弛状态一致。研究显示,mavacamten 可通过稳定心肌 β -肌球蛋白的超松弛状态引起与肌动蛋白相互作用的头部数量的减低,从而导致肌节收缩能力的减弱,并且通过电镜发现 mavacamten 有利于肌球蛋白的折回结构状态稳定,这可能是肌球蛋白的 IHM^[14]。肌肉中超松弛状态的存在与粗肌丝中结构的强烈相关性表明 IHM 是这种抑制状态的结构基础^[15],因此 mavacamten 在发挥作用时可能通过促进 IHM 的形成而达到超松弛状态,引起心肌收缩能力的减弱。

2.4 逆转由于基因突变所引起的 Ca^{2+} 敏感性增加

HCM 的突变增加了 ATP 酶激活的 Ca^{2+} 敏感性^[16-17],肌丝蛋白不同基因突变会增加 Ca^{2+} 的敏感性,从而导致体内稳态的缺陷。通过使用 mavacamten 降低了肌钙蛋白 T R92Q 或肌钙蛋白 I R145G 突变所致的 HCM 对体外肌动球蛋白 ATP 酶调节的 Ca^{2+} 敏感性,但未影响野生型肌钙蛋白的调节。不仅如此,对收缩能力的影响,一方面可通过肌球蛋白运动水平的影响而介导,另一方面还可通过削弱由于细肌丝突变所致的 Ca^{2+} 敏感性增加^[18]。

3 mavacamten 在治疗 HCM 中的临床研究

根据超声心动图测定的左室流出道(LVOT)与主动脉峰值压力阶差将 HCM 分为梗阻性、非梗阻性及隐匿梗阻性 HCM^[19],体外试验证明 mavacamten 可改善心肌过度收缩状态,但面对复杂的病情变化是否能发挥作用尚不可知。

3.1 mavacamten 在治疗非梗阻性 HCM 中的研究进展

MAVERICK-HCM 研究^[20]的对象为有症状的非梗阻性 HCM 患者,通过给予非梗阻性 HCM 患者不同剂量的 mavacamten 和安慰剂,结果发现 mavacamten 组与安慰剂组对照显示,N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)和心肌肌钙蛋

白 I 水平明显降低,并且在大多数有症状的非梗阻性 HCM 患者中耐受性良好。此外,mavacamten 在治疗 4 周内导致 NT-proBNP 水平下降,治疗与 NT-proBNP 和肌钙蛋白 I 水平的显著降低有关,提示心肌壁压力的改善及心肌损伤的减轻。

3.2 mavacamten 在治疗梗阻性 HCM 中的研究进展

在 PIONEER-HCM 的 II 期临床试验中,通过监测患者 LVOT 压力阶差观察该药对症状严重的梗阻性 HCM 患者的疗效,结果显示,LVOT 压力的下降程度与 mavacamten 的药物浓度相关。不仅如此,两组不同剂量的 mavacamten 也可对静息及 Valsava 动作下的 LVOT 压力阶差有改善作用。此外,患者的峰值摄氧量(peak VO_2 , PVO_2)和 NYHA 心功能分级也得到明显改善^[21]。EXPLORER-HCM 是一项针对有临床症状的梗阻性 HCM [LVOT 梯度 ≥ 50 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)和 NYHA II ~ III 级]的双盲、安慰剂对照和多中心的 III 期临床试验,共纳入来自 13 个国家共 251 例患者,按照 1 : 1 随机分配进入 mavacamten 组 ($n = 123$)及安慰剂组 ($n = 128$),使用该药物(起始剂量 5 mg)30 周后进行为期 8 周的药物洗脱期,其主要终点为 PVO_2 提高 ≥ 1.5 mL/(kg · min)或更多,同时 NYHA 分级提高 ≥ 1 级;或 PVO_2 改善 ≥ 3.0 mL/(kg · min)或更多,而 NYHA 分级无恶化;次要终点则包括运动后 LVOT 压力阶差峰值水平、NYHA 分级、 PVO_2 、肺静脉血氧分压以及疾病特异性堪萨斯城心肌病患者生活质量量表(KCCQ-CSS)和 HCM 症状调查问卷气促亚评分(HCMSQ-SoB)的改善。结果发现与安慰剂组相比,mavacamten 组的 PVO_2 明显增加 [mavacamten 组 vs 安慰剂组: (1.40 ± 3.10) mL/kg vs (-0.10 ± 3.00) mL/kg, $P < 0.000 1$],且有 34% 患者的 NYHA 分级改善了 1 级,达到主要结局的患者数量较安慰剂组多 2 倍(mavacamten 组 vs 安慰剂组:37% vs 17%),LVOT 压力阶差峰值水平下降 [mavacamten

组 vs 安慰剂组: (47 ± 40) mm Hg vs (10 ± 30) mm Hg, $P < 0.000 1$],KCCQ-CSS 及 HCMsQ-SoB 也得到了明显改善(KCCQ-CSS,mavacamten 组 vs 安慰剂组: 13.6 ± 14.4 vs 4.2 ± 13.7 , $P < 0.000 1$; HCMsQ-SoB, mavacamten 组 vs 安慰剂组: -2.8 ± 2.7 vs -0.9 ± 2.4 , $P < 0.000 1$)^[22],同时对其中的部分患者行心脏磁共振成像发现,与安慰剂组相比,接受 mavacamten 治疗患者的左心室质量指数降幅更大 [mavacamten 组 vs 安慰剂组: (-17.4 ± 12.1) g/m² vs (-1.6 ± 7.4) g/m²],组间差异平均值为 -15.8 g/m² (95% CI $-22.6 \sim -9.0$, $P < 0.000 1$);mavacamten 组的左心室心肌质量明显减低 [组间差异为 -30.0 g (95% CI $-43.3 \sim -16.7$, $P < 0.000 1$)];平均绝对细胞内心肌质量指数 $[(1 - \text{ECVF}) \times \text{LV mass}] / \text{BSA}$ 在 mavacamten 组下降 (-14.1 ± 9.5) g/m² (注:ECVF:细胞外体积分数;LV mass:左心室质量;BSA:体表面积),而安慰剂组无变化 (-1.0 ± 6.5) g/m²,组间差异平均值为 -13.1 g/m² (95% CI $-18.7 \sim -7.5$, $P = 0.000 2$);mavacamten 组的最大左心房容积指数的降幅更大 [组间平均差异为 -10.3 mL/m² (95% CI $-16.0 \sim -4.6$, $P = 0.000 4$)],但心肌纤维化和心肌收缩分数无变化,并且在上述有关心脏结构的影像学指标发生变化的同时,观察到与心肌应激和损伤的血浆生物标志物水平的降低(如 NT-proBNP 与高敏肌钙蛋白)。这些发现表明,即使是短期的 mavacamten 治疗对梗阻性 HCM 患者的心脏结构也有良好的影响^[23]。

心室壁压力的改变是刺激 NT-proBNP 分泌的重要因素^[24],HCM 患者血流动力学的改变可引起 NT-proBNP 水平升高,并且 NT-proBNP 水平的升高与 HCM 患者的预后不良有关^[25]。通过使用 mavacamten,无论对于何种类型的 HCM,均能使 NT-proBNP 水平降低,并且与室间隔切除术相比,mavacamten 降低 NT-proBNP 水平的幅度更大,具体见表 1^[20,22,26]。

表 1 不同干预方式对 HCM 患者 NT-proBNP 的影响

研究	HCM 类型	干预方式	干预前 NT-proBNP 水平/(ng · L ⁻¹)	干预后 NT-proBNP 水平/(ng · L ⁻¹)	NT-proBNP 下降幅度/%
MAVERICK-HCM ^[20]	非梗阻性 HCM	mavacamten (200 ng/mL) *	889	471	47
		mavacamten (500 ng/mL)	763	320	58
		安慰剂	914	908	6
EXPLORER-HCM ^[22]	梗阻性 HCM	mavacamten (350 ~ 700 ng/mL)	777.4	163.1	79
		安慰剂	615.7	645.9	-4.9
Cui 等 ^[26]	梗阻性 HCM	手术干预	1 732.4	816.5	66.7

注: * 表示 mavacamten 组使用 mavacamten 所维持的血药浓度。

4 安全性与耐受性

该药的安全性和耐受性与安慰剂相近,在 mavacamten 组紧急治疗中的不良事件一般较轻,而安慰剂组有 1 例患者发生猝死。在随访中,通过经胸超声心动图观察患者左室射血分数 (LVEF) 的变化发现,共有 9 例患者 (mavacamten 组 7 例,安慰剂组 2 例) 的 LVEF 降低至 $< 50\%$, 其中有 5 例患者 (mavacamten 组 3 例,安慰剂组 2 例) 因 LVEF 减低而终止试验,剩余的 4 例 mavacamten 组患者中,有 3 例患者经 8 周的药物洗脱期后 LVEF 恢复至基线水平,但第 4 例患者经心房颤动射频导管消融术时出现手术并发症和 LVEF 的下降,LVEF 在研究结束时尚未完全恢复, mavacamten 组未见明显的严重心力衰竭事件^[22],其主要不良反应是一过性的射血分数的减低。

5 总结

在 mavacamten 出现之前,HCM 的治疗只能通过非特异性的药物及手术以改善症状及预防心脏性猝死的发生,这些疗法在随机试验中并未显示出结局获益^[27]。mavacamten 的出现扭转了这一被动局面, mavacamten 可通过靶向影响肌球蛋白而导致 ATP 酶活性减低,在改善 HCM 的症状及体征的同时,还能阻止疾病的继续进展,并且还能减低心脏室壁张力,改善心脏结构及减轻心脏损伤。mavacamten 是 HCM 精准化治疗的一大进步,开启了 HCM 治疗的新纪元。

参考文献

- [1] Adamczak DM, Oko-Sarnowska Z. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cardiol Rev*, 2018, 26(3): 145-151.
- [2] Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults [J]. *Circulation*, 1995, 92(4): 785-789.
- [3] Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25): 2871-2886.
- [4] Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, et al. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives [J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(3): 363-370.
- [5] Marsiglia JD, Pereira AC. Hypertrophic cardiomyopathy: how do mutations lead to disease? [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2014, 102(3): 295-304.
- [6] Nag S, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. The myosin mesa and the basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(6): 525-533.
- [7] Kensler RW, Shaffer JF, Harris SP. Binding of the N-terminal fragment C0-C2 of cardiac MyBP-C to cardiac F-actin [J]. *J Struct Biol*, 2011, 174(1): 44-51.
- [8] Behrens-Gawlik V, Mearini G, Gedicke-Hornung C, et al. MYBPC3 in hypertrophic cardiomyopathy: from mutation identification to RNA-based correction [J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(2): 215-223.
- [9] Spudich JA. The myosin mesa and a possible unifying hypothesis for the molecular basis of human hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(1): 64-72.
- [10] Carrier L, Schlossarek S, Willis MS, et al. The ubiquitin-proteasome system and nonsense-mediated mRNA decay in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(2): 330-338.
- [11] 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.
- [12] Kawas RF, Anderson RL, Ingle S, et al. A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(40): 16571-16577.
- [13] Lee KH, Sulbarán G, Yang S, et al. Interacting-heads motif has been conserved as a mechanism of myosin II inhibition since before the origin of animals [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(9): E1991-E2000.
- [14] Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human β -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(35): E8143-E8152.
- [15] Alamo L, Qi D, Wriggers W, et al. Conserved intramolecular interactions maintain myosin interacting-heads motifs explaining tarantula muscle super-relaxed state structural basis [J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(6): 1142-1164.
- [16] Lang R, Gomes AV, Zhao J, et al. Functional analysis of a troponin I(R145G) mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(14): 11670-11678.
- [17] Moore JR, Leinwand L, Warshaw DM. Understanding cardiomyopathy phenotypes based on the functional impact of mutations in the myosin motor [J]. *Circ Res*, 2012, 111(3): 375-385.
- [18] Sparrow AJ, Watkins H, Daniels MJ, et al. Mavacamten rescues increased myofilament calcium sensitivity and dysregulation of Ca^{2+} flux caused by thin filament hypertrophic cardiomyopathy mutations [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3): H715-H722.
- [19] 宋雷, 邹玉宝, 汪道文, 等. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(12): 1015-1032.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Saberi S, Cardim N, Yamani M, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM cardiac magnetic resonance substudy analysis [J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 606-608.
- [24] Almeida AG. NT-proBNP and myocardial fibrosis: the invisible link between health and disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(25): 3110-3112.
- [25] Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(32): 2529-2537.
- [26] Cui H, Wu X, Wang S, et al. Time and age dependent decrease of NT-proBNP after septal myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(10): 1614-1620.
- [27] Olivetto I, Tomberli B, Spoladore R, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the need for randomized trials [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2013, 2013(3): 243-248.

收稿日期: 2021-05-10