

心肌肌球蛋白抑制剂在梗阻性肥厚型 心肌病治疗中的研究现状

姚舜禹 罗素新 黄毕

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400000)

【摘要】 梗阻性肥厚型心肌病 (OHCM) 是一种常染色体显性遗传病, 以室间隔不对称性肥厚为主要表现, 传统的治疗方法主要以改善症状为主, 缺乏针对梗阻引起的血流动力学异常的特异性药物。随着对疾病研究的不断深入及药物研发的进展, 针对梗阻性肥厚的病理生理学基础的药物——心肌肌球蛋白抑制剂应运而生。目前的试验结果表明, 心肌肌球蛋白抑制剂可有效减轻左心室流出道梗阻, 改善患者的纽约心功能分级和生活质量。该药的短期有效性和安全性已被证实, 但长期的疗效目前尚在进行临床试验评估。现就心肌肌球蛋白抑制剂在 OHCM 中的作用机制并结合近期的临床试验结果及在未来 OHCM 中的治疗地位进行综述。

【关键词】 梗阻性肥厚型心肌病; 心肌肌球蛋白抑制剂; 流出道梗阻; 短期预后

【DOI】 10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2024. 05. 004

Cardiac Myosin Inhibitors in Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

YAO Shunyu, LUO Suxin, HUANG Bi

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

【Abstract】 Obstructive hypertrophic cardiomyopathy (OHCM) is an autosomal dominant genetic disease characterized by asymmetric hypertrophy of the interventricular septum. Traditional treatment methods mainly focus on improving symptoms and lack specific drugs for hemodynamic change caused by obstruction. With the deepening of research on the disease and the progress of drug development, drugs based on the pathophysiology of obstructive hypertrophy—Cardiac myosin inhibitors have emerged. Current experimental results show that cardiac myosin inhibitors can effectively reduce left ventricular outflow tract obstruction, improve patients' New York Heart function assessment and quality of life. The short-term efficacy and safety of the drug have been confirmed, but the long-term efficacy is currently being evaluated in clinical trials. This article reviews the mechanism of cardiac myosin inhibitors in OHCM, combined with recent clinical trial results and the treatment status of OHCM in the future.

【Keywords】 Obstructive hypertrophic cardiomyopathy; Cardiac myosin inhibitors; Outflow tract obstruction; Short-term outcome

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是一种常染色体显性遗传病, 以室间隔不对称性肥厚为主要表现, 根据是否有左心室流出道 (left ventricular outflow tract, LVOT) 梗阻分为梗阻性肥厚型心肌病 (obstructive hypertrophic cardiomyopathy, OHCM) 和非梗阻性肥厚型心肌病, 其中 OHCM 在全世界成年人的发病率约为 1/500^[1], 中国 HCM 的整体发病率约为 1/200^[2], 其中 OHCM 约占 1/3^[3]。OHCM 由于明显的 LVOT 梗阻进而出现因血流动力学改变导致的晕厥、心绞痛、心力衰竭甚至猝死等, 是中青年猝死的首位病因^[4]。

目前对 OHCM 的治疗包括药物治疗和手术治疗。药物治疗包括 β 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂等, 它们主要通过减慢心室率, 降低左心室收缩力而减轻 LVOT 压差, 进而缓解相关临床症状。手术治疗主要是通过手术切除肥厚的室间隔 (Morrow 术) 或室间隔酒精消融术, 人为造成局部心肌梗死, 从而减弱室间隔的收缩, 减轻 LVOT 梗阻^[5-6]。但无论是药物治疗还是手术治疗都有局限性, 如 Morrow 术尚不能在普通医疗机构广泛开展, 化学消融术对冠状动脉的解剖要求较高, 迫切需研发出作用于 HCM 发病的分子机制的药物。近年来, 一种叫心肌肌球蛋白抑制剂的药物应

基金项目: 重庆英才计划项目 (cstc2022ycjh-bgzxm0231); 重庆医科大学未来医学青年创新团队支持计划 (0184)

通信作者: 黄毕, E-mail: huangbi120@163.com

运而生,目前上市或在研的心肌肌球蛋白抑制剂主要有 mavacamten 和 aficamten(目前暂无中文名)^[7-8]。有研究^[8]显示,心肌肌球蛋白抑制剂可通过降低心肌过度收缩减轻 LVOT 梗阻。现结合 OHCM 的病理生理机制及心肌肌球蛋白抑制剂在 OHCM 中的研究进展做一综述。

1 OHCM 的病理学特点及病理生理机制

基因突变是 OHCM 的主要病因,有研究^[9]显示,约 60% 的 OHCM 可检测到基因突变,其中编码 β -肌球蛋白重链基因(*MYH7*)和心脏型肌球蛋白结合蛋白 C 基因(*MYBPC3*)是 HCM 最主要的致病基因。 β -肌球蛋白重链是组成粗肌丝的一个重要结构,在肌肉收缩过程中参与横桥的形成,产生收缩能力^[10]。*MYH7* 基因的突变导致三磷酸腺苷酶活性增加、横桥形成的数目增加及舒张功能下降^[11]。引起 HCM 中三磷酸腺苷酶活性增加的主要原因可能是肌球蛋白的静息状态不稳定,从而使其转变为部分活化或完全活化的状态。正常情况下,未结合的 β -肌球蛋白重链头部处于超松弛状态和无序松弛状态的平衡中。在超松弛状态下,肌球蛋白处于完全抑制的状态,不参与横桥的形成,其三磷酸腺苷酶活性也处于最低状态。在无序松弛状态下,肌球蛋白可参与横桥的形成,但不主动参与横桥循环^[12-14]。相比之下,无序松弛状态下的三磷酸腺苷酶活性比超松弛状态下高 10 倍^[10]。OHCM 的发病机制是由于肌球蛋白超松弛状态的稳定性下降,更多的肌球蛋白从能量消耗较低的超松弛状态转变为无序松弛状态,从而导致了横桥形成增多,心肌过度收缩^[13,15]。同时心肌的过度收缩通过促肥大、促纤维化、促炎症等信号通路激活促进心肌肥厚和心肌纤维化等心脏重构^[16],最终导致室间隔肥厚和流出道狭窄,继而产生晕厥、心绞痛和心律失常等症状。

2 心肌肌球蛋白抑制剂的药理作用

心肌肌球蛋白抑制剂通过稳定肌球蛋白的松弛状态和减少肌球蛋白的无序松弛状态,从而减少横桥的形成,最终达到降低心肌收缩能力、优化心肌能量代谢、改善心肌舒张功能的目的^[12-13]。有研究^[17]表明,mavacamten 可通过以上机制改善 OHCM 动物模型的二尖瓣前叶收缩期前移现象并减轻 LVOT 梗阻。此外,动物实验^[8]中 mavacamten 还可改善心室肥大、心肌细胞排列紊乱和心肌纤维化,达到从病理和病理生理层面治疗 OHCM 的目的。

aficamten 是第二代心肌肌球蛋白抑制剂,其药理作用与 mavacamten 相似,但二者存在显著的药代动力学差异。相比 mavacamten,aficamten 的半衰期更短,可每两周滴定 1 次剂量,血药浓度也可在短时间内达

到稳态^[7]。此外,aficamten 的剂量-效应曲线较低,使其有更宽的治疗窗^[18]。

3 心肌肌球蛋白抑制剂相关的临床试验

3.1 mavacamten

mavacamten 是第一代心肌肌球蛋白抑制剂,于 2016 年问世,至今针对 mavacamten 已开展了数项临床试验,证实了其治疗 OHCM 的有效性^[19]。

PIONEER-HCM 研究^[20]是一项 2 期开放标签试验,共纳入 21 例症状性 OHCM 患者,旨在评估 mavacamten 治疗 OHCM 的有效性和安全性。该研究将 21 例 OHCM 患者随机分为 A、B 两个队列,A 队列($n=11$)接受 10~20 mg/d 的 mavacamten 治疗,B 队列($n=10$)接受 2~5 mg/d 的 mavacamten 治疗。该研究结果显示,两个不同剂量的 mavacamten 均可显著降低运动后 LVOT 压差,其他次要终点(包括峰值耗氧量、静息和瓦尔萨尔瓦动作后 LVOT 压差、呼吸困难评分)也显著改善。

紧随 PIONEER-HCM 研究之后的是 EXPLORER-HCM 试验^[21],这是一项 3 期随机、双盲、安慰剂对照研究,共纳入 251 例症状性 OHCM 患者,按 1:1 随机分配到 mavacamten 组与安慰剂组,接受为期 30 周的治疗。结果显示,mavacamten 组患者 LVOT 梗阻、纽约心功能分级、运动耐力较安慰剂组均有显著改善。该研究将患者对 mavacamten 有“最佳反应”定义为其纽约心功能分级提高至少 1 级以及静息时 LVOT 梗阻消失。mavacamten 组“最佳反应”的比例显著高于安慰剂组(27.4% vs 0.8%)^[21-23],进一步证实了 mavacamten 可显著降低 OHCM 患者的 LOVT 压差,改善患者的预后。

VALOR-HCM 试验^[24]是一项 3 期双盲、安慰剂对照研究,共纳入 112 例症状明显且有室间隔减容术指征的 OHCM 患者,随机分为 mavacamten 组和安慰剂组,主要终点为患者需进行室间隔减容术治疗或在治疗第 16 周仍符合指南推荐的室间隔减容术治疗指征的复合终点。次要终点包括治疗第 16 周运动后 LVOT 压差、纽约心功能分级改善 ≥ 1 级的患者数、堪萨斯城心肌病调查问卷、N 末端脑钠肽前体和肌钙蛋白 I 的变化^[24-25]。结果显示,治疗 16 周后安慰剂组中有 76.8% 的受试者仍有室间隔减容术的指征或接受了室间隔消融术,而 mavacamten 组中有 17.9% ($HR=58.9\%$, 95% CI 44.0%~73.9%, $P<0.001$)^[24]。此外,接受 mavacamten 治疗的患者在负荷后 LVOT 梗阻、纽约心功能分级和心脏生物标志物方面也有明显改善。

近期刚刚公布了 EXPLORER-CN 试验^[26]的结果,

这是一项以中国 OHCM 患者为研究对象的临床试验,共纳入 81 例 OHCM 患者,其中 mavacamten 组 54 例,安慰剂组 27 例。结果显示,治疗 30 周时 mavacamten 组瓦尔萨尔瓦动作后 LVOT 峰值压差较基线变化与安慰剂组的差异为 -70.29 mm Hg ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$),两组有显著性差异,而且这种获益从第 4 周起即出现并持续整个研究期间。同时, mavacamten 治疗也改善了各次要终点,包括第 30 周时静息 LVOT 压差、纽约心功能分级、生活质量、心脏生物标志物以及左心室质量指数。EXPLORER-CN 试验证明了 mavacamten 治疗中国 OHCM 患者的有效性。

这些临床试验的结果表明, mavacamten 可有效降低 OHCM 患者的 LVOT 梗阻,改善临床症状和生活质量。目前尚有一系列临床试验正在开展,包括 PIONEER-OLE^[20]、MAVA-LTE^[27] 及 HORIZON-HCM^[28] 等,其中 PIONEER-OLE 是 PIONEER-HCM 2 期开放标签延伸试验,MAVA-LTE 是 MAVERICK-HCM 和 EXPLORER-HCM 患者开放标签的延伸试验,HORIZON-HCM 是一个 3 期的开放标签、单臂研究,评估 mavacamten 在有症状的日本 OHCM 患者中长期治疗的安全性和耐受性。但由于 OHCM 整体发病率低,临床试验的样本量较小,同时, OHCM 的临床异质性很强,不同临床表型的患者是否从 mavacamten 中获益一致需更多的研究进一步证实。

3.2 aficamten

aficamten 是第二代心肌球蛋白抑制剂,能选择性抑制心肌球蛋白,减少每个心动周期中活性肌球蛋白产生横桥的数量,从而抑制心肌过度收缩。相比 mavacamten,目前针对 aficamten 开展的临床试验数量有限。

REDWOOD-HCM 试验^[29]是一项 2 期临床研究,旨在评估 OHCM 患者使用不同剂量 aficamten 的安全性和耐受性。该试验结果显示, aficamten 治疗 2 周即观察到 OHCM 患者静息时和瓦尔萨尔瓦动作时 LVOT 压差显著降低,临床症状得到显著改善,心脏生物标志物水平显著降低,这些指标的变化与 aficamten 的剂量呈正相关。同时, aficamten 耐受性良好,有 2 例患者左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 降低至 50% 以下,并在减少剂量后 LVEF 恢复正常。国内刚完成了有关 aficamten 在健康受试者安全性、耐受性及药代动力学的 1 期临床试验^[30],结果显示,健康受试者的安全性和耐受性良好,药代动力学特征和西方人群的结果相似,为国人使用 aficamten 提供了临床数据。

SEQUOIA-HCM^[31]是一项目前正在进行的 3 期临

床试验,将评估 aficamten 对 OHCM 患者心肺运动能力和生活质量的影响,预计于 2023 年年底完成。此外, REDWOOD-OLE 试验目前正在进行为期 5 年的延长试验,以验证 aficamten 长期的疗效和安全性。结合 mavacamten 多项临床研究和 aficamten 相关临床试验的结果, aficamten 可望成为继 mavacamten 后指南推荐的用于治疗 OHCM 的又一药物。

4 心肌球蛋白抑制剂的安全性

由于心肌球蛋白抑制剂的生物学效应为负性肌力作用及心输出量降低,可能导致晕厥前兆甚至晕厥发作、LVEF 降低等不良反应,但目前的临床试验^[25]显示, mavacamten 单独使用或与 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂联用均具有良好的耐受性。在这些不良反应中,晕厥前兆和晕厥是最常见的不良反应,在使用 mavacamten 的患者中晕厥前兆的发生率为 27%。在 EXPLORER-HCM 试验^[25]中, mavacamten 组有 7 例患者的 LVEF 降低至 50% 以下,但在停药后 LVEF 恢复正常。在 PIONEER-HCM 试验^[20]中, 3 例患者在较高的 mavacamten 血药浓度 ($695 \sim 1\,500 \text{ ng/mL}$) 时 LVEF 降低至 50% 以下,停药后 LVEF 也恢复正常。同样在 REDWOOD-HCM 试验^[29]中也观察到 aficamten 剂量与 LVEF 降低有一定的相关性,但在停药后 LVEF 均恢复正常。虽然为可逆性影响,发生率也不高,但在使用心肌球蛋白抑制剂的过程中应监测 LVEF,如 LVEF 降低至 50% 以下,需停药后随访 LVEF 的变化。

尽管目前的临床试验证明了心肌球蛋白抑制剂治疗 OHCM 的有效性和安全性,但主要还是短期内的结果, EXPLORER-LTE 研究^[32]近期公布了中期报告,在为期 84 周的时间内,心肌球蛋白抑制剂显著改善了 LVOT 梗阻、纽约心功能分级并降低了心房钠尿肽水平,但仍需更多的研究结果来明确其长期的有效性和安全性。

5 未来展望

针对 OHCM,最新的心肌病指南推荐用药主要包括 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞剂和心肌球蛋白抑制剂^[33]。在这些药物中,推荐首选最大耐受剂量的无血管扩张作用的 β 受体阻滞剂。若患者无法耐受 β 受体阻滞剂,建议使用最大剂量的钙通道阻滞剂,如维拉帕米。可在 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞剂的基础上加用丙吡胺帮助缓解症状。当使用 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂和/或丙吡胺治疗无效或耐受性差时,推荐心肌球蛋白抑制剂用作二线治疗用药^[33]。因此,目前心肌球蛋白抑制剂在指南中的地位仍为二线用药,其作为一线药物使用前仍需更多的临床证据。目前正在进行的 MAPLE-HCM 试验^[34]

将比较美托洛尔和 aficamten 对 OHCM 患者运动耐量的影响,预计将于 2025 年结束,其结果有助于评估心肌肌球蛋白抑制剂可否作为 OHCM 的一线治疗用药。对于 LVOT 压差 ≥ 50 mm Hg、症状严重(纽约心功能分级 III ~ IV 级)以及接受最大耐受剂量药物治疗后仍有劳力性晕厥或原因不明的复发性眩晕患者,指南推荐外科或介入治疗,其中由空军军医大学西京医院刘文教授原创的 Liwen 术式采用超声指导下经皮从肋间将射频消融穿刺针置入肥厚的室间隔进行消融,以解除 LVOT 梗阻。从目前结果看,Liwen 术式可显著降低 LVOT 峰值压差、减少室间隔厚度及改善活动耐量^[35],可望在未来成为治疗 OHCM 安全有效的微创方法。在尚不能开展外科或介入治疗的医疗机构,药物治疗的地位显得更加重要,如有安全有效的药物治疗能持续、稳定地降低 OHCM 患者的 LVOT 压差,改善心脏结构和功能,无疑将是 OHCM 患者的福音,而心肌肌球蛋白抑制剂是唯一针对 OHCM 发病机制源头进行治疗的药物,相信随着临床证据的增多,其在指南中的推荐地位将会越来越高,可望成为 OHCM 的一线及首选的治疗用药。

6 结论

OHCM 是一类基因突变导致的以 LVOT 梗阻为主要表现的疾病,近年来的药物治疗进展主要是研发了针对肌球蛋白过度收缩的药物——心肌肌球蛋白抑制剂 mavacamten 和 aficamten。临床试验表明,这两种心肌肌球蛋白抑制剂可有效降低 OHCM 患者 LVOT 峰值压差,改善心脏功能和生活质量及心脏相关生物标志物水平,但由于临床证据有限,目前指南仍将心肌肌球蛋白抑制剂作为二线用药推荐。此外,目前心肌肌球蛋白抑制剂相关的临床试验仍有局限性,一是样本量较小,二是多是短期随访的结果,三是缺乏以心血管硬终点为结局的研究。因此,需更多的研究进一步明确心肌肌球蛋白抑制剂治疗 OHCM 的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global burden of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(5): 376-378.
- [2] 国家心血管病中心心脏病专科联盟,中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会“中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023”专家组. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023 [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(1): 1-35.
- [3] 中华医学会心血管病学分会中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南编写组,中华心血管病杂志编辑委员会. 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.
- [4] Borjesson M, Pelliccia A. Incidence and aetiology of sudden cardiac death in young athletes: an international perspective [J]. *Br J Sports Med*, 2009, 43(9): 644-648.
- [5] 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.
- [6] 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]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): e159-e240.
- [7] Chuang C, Colibee S, Ashcraft L, et al. Discovery of aficamten (CK-274), a next-generation cardiac myosin inhibitor for the treatment of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(19): 14142-14152.
- [8] 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.
- [9] Semsarian C, Ingles J, Maron MS, et al. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(12): 1249-1254.
- [10] Lehman SJ, Crocini C, Leinwand LA. Targeting the sarcomere in inherited cardiomyopathies [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(6): 353-363.
- [11] 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.
- [12] Rohde JA, Roopnarine O, Thomas DD, et al. Mavacamten stabilizes an autoinhibited state of two-headed cardiac myosin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(32): E7486-E7494.
- [13] 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.
- [14] Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al. Myosin sequestration regulates sarcomere function, cardiomyocyte energetics, and metabolism, informing the pathogenesis of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2020, 141(10): 828-842.
- [15] Yotti R, Seidman CE, Seidman JG. Advances in the genetic basis and pathogenesis of sarcomere cardiomyopathies [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2019, 20: 129-153.
- [16] Edelberg JM, Sehnert AJ, Mealiffe ME, et al. The impact of mavacamten on the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy: a narrative review [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(5): 497-510.
- [17] Stern JA, Markova S, Ueda Y, et al. A small molecule inhibitor of sarcomere contractility acutely relieves left ventricular outflow tract obstruction in feline hypertrophic cardiomyopathy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e168407.
- [18] Chatur S, Hegde SM. Monitoring treatment with cardiac myosin inhibitors in symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2023, 38(5): 424-432.
- [19] Masri A, Olivetto I. Cardiac myosin inhibitors as a novel treatment option for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: addressing the core of the matter [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(9): e24656.
- [20] 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.
- [21] Wheeler MT, Olivetto I, Elliott PM, et al. Effects of mavacamten on measures of cardiopulmonary exercise testing beyond peak oxygen consumption: a secondary analysis of the EXPLORER-HCM randomized trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(3): 240-247.
- [22] 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.

- [23] Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, et al. Effect of mavacamten on echocardiographic features in symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(25):2518-2532.
- [24] Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(2):95-108.
- [25] 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.
- [26] Tian Z, Li L, Li X, et al. Effect of mavacamten on Chinese patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: the EXPLORER-CN randomized clinical trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(10):957-965.
- [27] Squibb BM. A long-term safety extension study of mavacamten (MYK-461) in adults with hypertrophic cardiomyopathy who have completed the MAVERICK-HCM (MYK-461-006) or EXPLORER-HCM (MYK-461-005) trials (MAVA-LTE): NCT03723655 [EB/OL]. (2018-10-29) [2023-10-11]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03723655>.
- [28] Squibb BM. A phase 3, open-label, single arm, clinical study to evaluate efficacy, safety and tolerability of mavacamten in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy: NCT05414175 [EB/OL]. (2022-06-10) [2023-10-11]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05414175>.
- [29] 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.
- [30] Zhao X, Liu H, Tian W, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple doses of aficamten in healthy Chinese participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1 study[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1227470.
- [31] Cytokinetics. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of CK-3773274 in adults with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular outflow tract obstruction: NCT05186818 [EB/OL]. (2022-01-11) [2023-10-11]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186818>.
- [32] Squibb BM. Announces data from EXPLORER-LTE demonstrating sustained improvements in clinically meaningful cardiovascular outcomes at weeks 48 and 84 in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy receiving mavacamten[EB/OL]. (2022-04-03) [2023-10-11]. <https://news.bms.com/news/details/2022/Bristol-myers-squibb-announces-data-from-EXPLORER-LTE-demonstrating-sustained-improvements-in-clinically-meaningful-cardiovascular-outcomes-at-weeks-48-and-84-in-patients-with-symptomatic-obstructive-hypertrophic-cardiomyopathy-receiving-mavacamten/default.aspx>.
- [33] Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37):3503-3626.
- [34] Cytokinetics. A phase 3, multi-center, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of aficamten compared to metoprolol in adults with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy[EB/OL]. (2023-03-14) [2023-10-11]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05767346>.
- [35] Li J, Zhang J, Shi Y, et al. Myocardial mechanics of percutaneous intramyocardial septal radiofrequency ablation[J]. *Heart*, 2023, 109(4):289-296.

收稿日期:2023-11-17

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2024 投稿格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。稿件刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如需另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入《中国学术期刊(光盘版)》和“中国期刊网”等。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部