

玛伐凯泰治疗梗阻性肥厚型心肌病及文献复习 1 例

吴丽娟¹, 林春锦¹, 林星¹, 戴莹², 殷磊³, 李敏¹, 赖永兴¹, 赵煜楠¹, 余惠珍¹

1. 福州大学附属省立医院老年医学科, 福建省老年医学中心, 福建 福州 350001;

2. 福州大学附属省立医院心脏超声诊疗科; 3. 福州大学附属省立医院放射科

关键词: 梗阻性肥厚型心肌病; 左心室流出道压差; 心肌肌球蛋白 ATP 酶抑制剂

本文报道一例 71 岁梗阻性肥厚型心肌病(hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM)男性患者, 经传统药物治疗效果欠佳, 左心室流出道梗阻逐渐进展, 心功能进行性下降。经心肌肌球蛋白 ATP 酶抑制剂玛伐凯泰(Mavacamten)治疗后症状改善, 室间隔厚度明显减小, 左心室流出道压差显著下降[静息压差由 55 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)降至 18 mmHg], 提示玛伐凯泰对老年 HOCM 患者具有逆转心肌肥厚和改善心功能的效果。

1 病例资料

患者, 男性, 71 岁, 因“反复胸闷 7 年余, 加重 1 周”于 2024 年 12 月 3 日入院。7 年前无明显诱因出现活动后心前区闷痛, 在外院查肌钙蛋白 T、氨基末端脑利尿钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)正常, 心脏彩超: 左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) 54.9%, 室间隔及左心室各壁明显增厚(室间隔厚度 1.90 cm, 左心室内径 4.46 cm, 左心室下壁厚 1.50 cm, 左心室后壁厚 1.27 cm, 左心室前壁厚 1.67 cm, 左心室侧壁厚 1.66 cm), 左心室流出道血流速度明显增快(压差 37 mmHg)。心脏磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI): 室间隔及左心室壁增厚, 诊断为 HOCM。给予 β 受体阻滞剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)抑制剂、螺内酯等治疗, 症状部分缓解。此后患者胸闷愈加频繁, 活动耐量逐渐下降, 多次复查心肌酶、NT-proBNP、超声心动图、心脏 MRI, 并调整治疗方案(具体数值及治疗方案调整见表 1)。否认吸烟、酗酒史, 无早发心血管疾病家族

史。入院后心电图提示慢心率型心房颤动和频发短阵室速(图 1); 行冠状动脉 CT 血管造影(CT angiography, CTA)检查未见明显冠状动脉狭窄; 复查心脏 MRI 检查: LVEF 51%, 室间隔近中段及毗邻左心室前壁、下壁增厚, 室间隔最厚约 28 mm, 其余左心室各节段室壁厚度增厚(侧壁 14~15 mm), 左心室流出道收缩期狭窄伴高速血流, 二尖瓣前瓣可见“SAM”(收缩期前向运动, systolic anterior motion of the mitral valve)征, 延迟扫描示室间隔肌壁间、受累心肌不均匀斑片状强化, 前后组乳头肌亦见灶状强化(图 2); ⁹⁹Tc^m-焦磷酸盐(⁹⁹technetium^m-pyrophosphate, ⁹⁹Tc^m-PYP)检查提示心肌未见明显显像剂摄取(0 分), 髂部与腰骶交界区放射性计数比值(hip/clipeus ratio, H/CL) < 1.5, 不提示转甲状腺素型心肌淀粉样变(transthyretin amyloid cardiomyopathy, ATTR-CM)。外周血全外显子基因检测: 未检出临床表型相关基因变异、临床表型相关拷贝数变异、临床表型相关动态突变、二级基因致病/可能致病变异、线粒体基因组致病/可能致病变异。患者外周血 α-半乳糖苷酶 A(α-galactosidase A, α-Gal A)活性检测正常, 且全外显子测序未发现 GLA 基因致病突变, 结合临床表现无周围神经病变或肾脏受累, 可排除法布雷病。结合患者⁹⁹Tc^m-PYP 结果, 以及外周血全外显子基因检测未检出甲状腺素转运蛋白(transthyretin, TTR)基因突变, 考虑 ATTR-CM 可能性极小。尽管患者心肌肥厚的不对称性不明显, 但心脏 MRI 延迟强化提示室间隔肌壁间及乳头肌灶状纤维化, 符合 HOCM 的影像学特征, 考虑此例 HOCM 患者为散发性病例。患者心肌逐渐肥厚且有梗阻特点, 出现慢心率型心房颤动和心功能不全, 经心脏外科等多学科会诊, 结合无创检查已提供的诊断依据, 与患者及家属充分沟通, 拒绝心肌活检和外科心肌减容术, 坚持内科保守治疗。

2025 年 1 月 16 日开始, 在常规治疗(利伐沙班抗凝和呋塞米利尿, β 受体阻滞剂达格列净改善心室重构)基础上, 启用玛伐凯泰 2.5 mg/d。1 个月后患者胸闷症状改善, 活动耐量逐渐提升, 2 个月内纽约心脏协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级逐渐由 III 级升至 II 级。复查超声心动图见静息左心室流

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2025-0077

基金项目: 福建省科技创新联合资金项目(2023Y9281); 福建省社会发展引导性(重点)项目(2022Y0051)

通信作者: 余惠珍, E-mail: yhz200333@126.com(吴丽娟, 林春锦并列第一作者)

出道压差逐渐下降,室间隔上段增厚逐渐减轻(具体数值见表2),血浆 NT-proBNP 及心肌酶逐渐下降至正常水平。复查动态心电图提示:心房颤动(以慢心室率为主),平均心室率 58 次/min,可见长 R-R 间期,最长 R-R 间期为 2.01 s,可见(过缓的)交界性逸搏,时呈(过缓的)交界性逸搏心律。室性早搏:700 次(双源、多形),

(加速性)室性逸搏:411 次,时呈加速性室性逸搏心律。4 个月后(2025-05-09)随访 NT-proBNP 737 ng/L,超声心动图显示室间隔上段及中段厚度分别为 1.86 cm 和 1.73 cm,考虑与玛伐凯泰药物剂量不足引起心肌重构有关,调整剂量至 5 mg/d,密切监测心功能和心律失常等不良反应。

表 1 2017—2024 年心脏结构、血浆 NT-proBNP 水平和诊疗方案调整

时间	静息左心室流出道压差(mmHg)	室间隔厚度(cm)	NT-proBNP(ng/L)	治疗措施
2017年	37	1.90	385	β受体阻滞剂+RAAS抑制剂
2020年	40.94	2.22	703.5	β受体阻滞剂+RAAS抑制剂+地尔硫草+胺碘酮
2024年12月	55	2.09(上段)	2 885	抗凝+利尿+心室重构药物

注:NT-proBNP为氨基末端脑利尿钠肽前体;RAAS为肾素-血管紧张素-醛固酮系统。

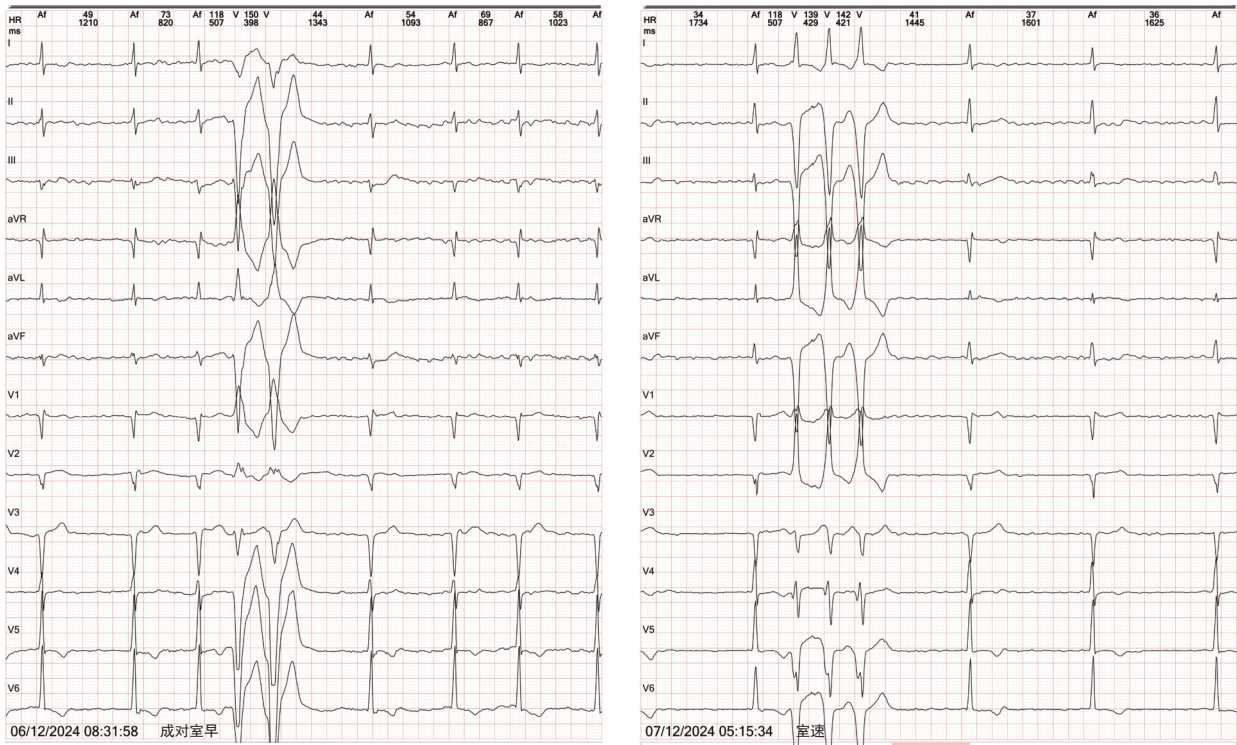
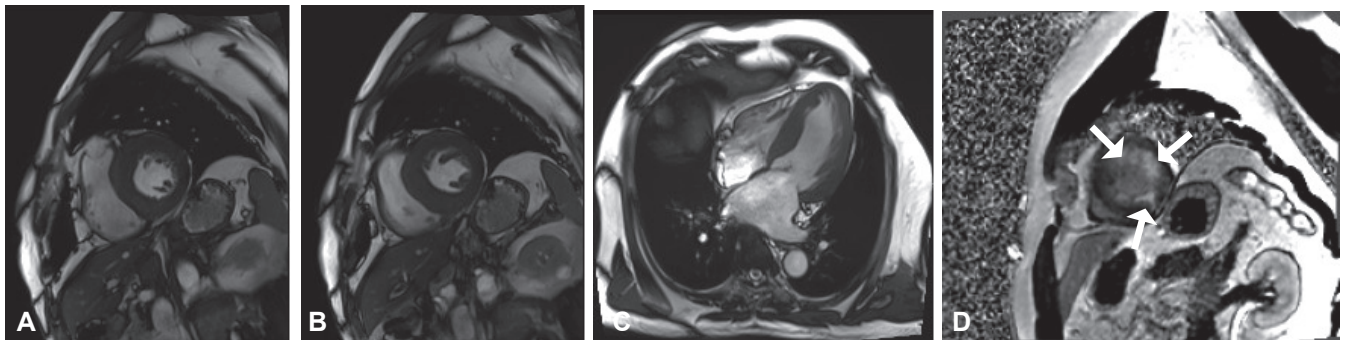


图 1 2024 年 12 月 6 日、7 日心电图示房颤和阵发室性心动过速



注:A、B 图为短轴位,C 图为四腔心,均提示室间隔肥厚,最厚为 28 mm;D 图为延迟扫描,室间隔肌壁间、受累心肌不均匀斑片状强化(箭头所示),考虑纤维化。

图 2 2024 年 12 月 31 日心脏磁共振成像

2 讨论

HOCM 是一种以左心室非对称性肥厚和流出道梗阻为特征的心肌病,核心病理机制为心肌肌小节蛋白基因[如 β -肌球蛋白重链(myosin heavy chain 7, *MYH7*)、心肌肌球蛋白结合蛋白 C(myosin binding protein C, *MYBPC3*)等]突变,导致心肌过度收缩及能量代谢失衡,逐渐导致左心室流出道梗阻、心肌纤维化和舒张功能障碍^[1]。传统药物治疗以 β 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道阻滞药为主,通过降低心肌耗氧和左心室收缩力减轻梗阻、改善症状。然而,如本例所示,部分患者即使长期规范用药,仍可能因心肌重构进展而

出现症状恶化及左心室流出道压差升高,出现心房颤动、室性心律失常等并发症,亟需更精准的靶向治疗^[2]。本例患者最终通过新型心肌肌球蛋白抑制剂玛伐凯泰(Mavacamten),抑制心肌过度收缩,显著降低左心室流出道压差(降幅达 67%),改善临床症状,逆转室间隔肥厚,并降低 NT-proBNP。该病例证实了玛伐凯泰在难治性 HOCM 中的靶向治疗价值,契合最新国际指南推荐[美国心脏协会/美国心脏病学会(American Heart Association/American College of Cardiology, AHA/ACC) 2020, II a 类推荐]^[3]。

表 2 心脏超声检查观察玛伐凯泰治疗前后心脏结构及功能的变化

玛伐凯泰治疗	日期	室间隔上段厚度(cm)	室间隔中段厚度(cm)	室间隔下段厚度(cm)	左心室前壁厚度(cm)	左心室流出道静息压差(mmHg)	运动激发后左心室流出道压差(mmHg)	左心房内径(cm)	SAM征	左室射血分数(%)
治疗前	2025-01-13	2.09	1.98	1.80	1.61	55		5.40	阳性(Ⅲ级)	60
治疗后	2025-02-14	1.97	1.85	1.80	1.57	18	47	4.81	阳性(Ⅰ级)	60
	2025-03-14	1.82	1.58	1.65	1.51	24.2	56	4.32	阳性(Ⅱ级)	64
	2025-05-09	1.86	1.73	1.54	1.52	21	44	4.71	阳性(Ⅱ级)	65

注: SAM征为收缩期前向运动征。

玛伐凯泰是首个选择性心肌肌球蛋白 ATP 酶抑制剂,通过可逆性结合 β -心肌肌球蛋白重链,减少肌球蛋白-肌动蛋白横桥形成,直接降低心肌过度收缩力,从而改善左心室流出道梗阻及心肌能量代谢^[4]。其作用靶点直接针对 HOCM 的分子病理核心——肌小节功能异常(如 *MYH7* 或 *MYBPC3* 基因突变)^[5]。其疗效在多项临床试验中得到验证:玛伐凯泰治疗症状性梗阻性肥厚型心肌病患者的疗效评估研究(evaluation of mavacamten in patients with symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy, EXPLORER-HCM) III 期纳入 251 例症状性 HOCM 患者,玛伐凯泰组左心室流出道压差平均下降 ≥ 30 mmHg,且 NYHA 改善率显著高于安慰剂组($OR=1.78$);治疗 16 周可使 47% 患者静息左心室流出道压差 < 30 mmHg(对照组仅 10%),且症状改善率显著提高(NYHA 改善 ≥ 1 级者达 82%)^[6]。一项评估玛伐凯泰对有症状的可以进行室间隔减容手术的梗阻性肥厚型心肌病成人的疗效研究(a study to evaluate mavacamten in adults with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy who are eligible for septal reduction therapy)针对药物难治性 HOCM 患者,玛伐凯泰治疗 32 周后,71% 患者避免侵入性室间隔减容手术,亚组分析中老年患者(≥ 65 岁)左心室流出道压差降幅为 60%~70%^[7]。本例患者加用玛伐凯泰后的疗效与上述研究一致,提示靶向药物在老年 HOCM 中的优势。此外,患者未出现低血压、心力衰竭加重或 QT 间

期延长等不良反应,药物耐受性和安全性良好。本例患者在玛伐凯泰治疗 4 个月后,室间隔上段及中段厚度较前次随访略有回升(分别由 1.82 cm 增至 1.86 cm、1.58 cm 增至 1.73 cm),胸闷气促没有加重,提示可能存在药物剂量不足或心肌重构的动态变化。根据 VALOR-HCM 研究,玛伐凯泰的疗效呈剂量依赖性,剂量递增(5 mg/d)可进一步降低左心室流出道压差并逆转肥厚^[7]。本例在综合评估患者耐受性(LVEF 稳定于 65%、无低血压或 QT 间期延长)后,决定将玛伐凯泰剂量调整至 5 mg/d,后续需通过超声心动图及动态心电图密切监测疗效与安全性。此调整符合 2023 欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南建议:对于治疗应答不足者,可逐步调整剂量至最大 5 mg/d,同时避免 LVEF 下降至 $< 50\%$ ^[8]。

近年来,国内外指南逐步纳入玛伐凯泰作为 HOCM 的重要治疗选择:2020 AHA/ACC 指南推荐玛伐凯泰用于症状性 HOCM 且左心室流出道压差 ≥ 50 mmHg 的成人患者,尤其对传统药物反应不佳者(II a 类推荐)^[3]。2023 ESC 心肌病管理共识强调玛伐凯泰可作为药物难治性 HOCM 的一线治疗(I 类推荐),可替代或延迟侵入性治疗,并需定期评估左心室功能及压差变化^[8]。2023 年中国肥厚性心肌病诊断与治疗指南建议玛伐凯泰用于传统药物无效且左心室流出道压差 ≥ 50 mmHg 的患者(II a 类推荐),强调需监测 LVEF 及心律失常风险^[9]。

玛伐凯泰在老年 HOCM 治疗中的优势: (1) 突破传统药物局限。传统治疗通过负性肌力作用降低左心室流出道压差, 但可能加重传导异常或低血压^[2]。本例患者因慢心室率心房颤动(最长 R-R 间期 2.07 s) 无法上调 β 受体阻滞剂剂量, 而玛伐凯泰无需依赖心率或血压调节, 直接靶向心肌代谢, 规避了传统药物的副作用^[4], 尤其适用于合并传导异常的高龄患者。(2) 规避手术风险。对于外科室间隔切除术或酒精消融术, 高龄(≥ 70 岁) 患者术后死亡率可达 3%~5%, 且合并心房颤动、舒张功能不全者风险更高^[9]。玛伐凯泰的无创性治疗优势在此类高危人群中尤为突出。(3) 逆转心肌重构潜力。近期动物实验表明, 玛伐凯泰可抑制转化生长因子 β 信号通路, 减少心肌纤维化^[10]。

尽管玛伐凯泰疗效显著, 但其临床应用仍面临多重局限性, 需结合现有证据及实践挑战进一步探讨。(1) 长期安全性的不确定性: 玛伐凯泰可能延长 QT 间期, 尤其在合并房颤或使用其他 QT 延长药物(如胺碘酮) 时, 需密切监测心电图。目前尚无大规模长期研究明确其致心律失常风险^[11]。玛伐凯泰长期抑制心肌收缩力可能导致 LVEF 下降, VALOR-HCM 研究显示, 约 5% 患者出现 LVEF $<50\%$, 需暂停用药^[7]。因此对基线 LVEF 较低的患者, 需谨慎评估风险, 定期监测心脏功能(每 4~8 周复查超声)^[12]。(2) 药物可及性与经济负担: 目前玛伐凯泰在国内尚未普及, 价格较高, 患者经济负担沉重, 限制了临床应用。(3) 联合治疗策略的证据不足: 玛伐凯泰与 β 受体阻滞剂或钙通道阻滞药联用时, 可能叠加负性肌力作用, 导致低血压或心力衰竭恶化。现有研究多聚焦单药疗效, 联合方案的安全性数据有限^[2]; 合并心房颤动患者需长期抗凝(如利伐沙班), 但玛伐凯泰对凝血功能的影响尚未明确, 需警惕出血风险。2023 年 ESC 指南建议, HOCM 合并心房颤动患者优先选择非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, NOAC), 并定期监测凝血功能^[8]。(4) 特殊人群的应用挑战: 如老年患者、肝肾功能不全者对药物清除的影响尚未充分研究。(5) 未满足的临床需求与个体化治疗: 20%~30% 患者对玛伐凯泰反应不佳, 可能与基因(如 *MYH7*、*MYBPC3*) 突变类型或心肌纤维化程度相关, 需开发预测性生物标志物^[8]; 对无应答者, 室间隔减容术或酒精消融仍是主要选择, 但侵入性操作风险较高。

总之, 玛伐凯泰通过靶向抑制心肌过度收缩, 为 HOCM 提供了革命性的治疗手段。本例证实其可快

速降低左心室流出道压差、逆转心肌肥厚并改善临床症状, 符合最新指南推荐, 为其在中国老年患者中的安全性和有效性提供了实证。随访 4 个月时室间隔厚度下降停滞, 拟通过剂量递增进一步优化疗效, 未来团队将长期随访以评估剂量调整后的远期效果及安全性。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突; 本研究未接受任何药厂的资金、设备或药品支持

参考文献

- [1] Olalekan SO, Bakare OO, Okwute PG, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: insights into pathophysiology and novel therapeutic strategies from clinical studies[J]. *Egypt Heart J*, 2025, 77(1): 5.
- [2] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2020, 142(25): e533-e557.
- [3] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: 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): 3022-3055.
- [4] Othman L, Koskina L, Huerta N, et al. The clinical utility of cardiac myosin inhibitors for the management of hypertrophic cardiomyopathy: a scoping review[J]. *Heart Fail Rev*, 2025, 30(2): 453-467.
- [5] Mlynarska E, Radzich E, Dąbek B, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with special focus on mavacamten and its future in cardiology[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(12):2675.
- [6] Spertus JA, Fine JT, Elliott P, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): health status analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10293): 2467-2475.
- [7] Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Dose-blinded myosin inhibition in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy referred for septal reduction therapy: outcomes through 32 weeks[J]. *Circulation*, 2023, 147(11): 850-863.
- [8] 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.
- [9] 中华医学会心血管病学分会. 肥厚型心肌病诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 201-210.
- [10] 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.
- [11] Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2018, 138(14): 1387-1398.
- [12] 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.

收稿日期: 2025-03-30 责任编辑: 刘莉