

# 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变心肌病及其合并症的药物治疗进展<sup>Δ</sup>

李昀纾\*, 罗素新, 黄 毕<sup>#</sup>(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400042)

中图分类号 R972;R542.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)21-2665-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.21.17



**摘要** 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变心肌病(ATTR-CM)是由于不稳定的转甲状腺素蛋白(TTR)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所致的一种浸润性心肌病。既往针对ATTR-CM无特异性的治疗药物,主要针对心力衰竭和心律失常对症治疗。近年来针对ATTR-CM的发病机制,学者们研发了两大类药物:一类是稳定TTR四聚体结构的药物(如氯苯唑酸和acoramidis),另一类是干扰TTR合成的药物(如patisiran)。其中氯苯唑酸已被研究证实是目前唯一能治疗ATTR-CM的药物,其他药物均尚处于临床试验阶段,临床证据有限。在ATTR-CM合并症的药物治疗方面,主要是针对最常见的心脏合并症(如心力衰竭和心律失常)的治疗;传统用于改善心力衰竭预后的药物(如β受体阻滞剂、肾素-血管紧张素受体拮抗剂)在ATTR-CM患者中未证实可改善预后,相反可能带来不良反应。对于合并房颤的ATTR-CM患者,推荐进行抗凝治疗以预防血栓形成,并可使用胺碘酮进行节律控制。尽管ATTR-CM在药物治疗方面取得了显著进展,但整体预后仍较差,需要在发病机制和靶点开发方面进一步研究,以进一步改善ATTR-CM患者的预后。

**关键词** 转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变心肌病;合并症;心律失常;心力衰竭;药物治疗

## Advancements in pharmacological therapy for transthyretin cardiac amyloidosis cardiomyopathy and its comorbidities

LI Yunshu, LUO Suxin, HUANG Bi (Dept. of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China)

**ABSTRACT** Transthyretin cardiac amyloidosis cardiomyopathy (ATTR-CM) is an infiltrative cardiomyopathy characterized by the deposition of amyloidogenic material in the myocardial interstitium due to the misfolding of monomers following the dissociation of unstable transthyretin (TTR) tetramers. Previous treatments for ATTR-CM lacked specificity, primarily targeting symptomatic management of heart failure and arrhythmias. In recent years, researchers have developed two major classes of drugs addressing the pathogenesis of ATTR-CM. The first class stabilizes TTR tetramer structure (such as tafamidis and acoramidis), while the second class interferes with TTR synthesis (such as patisiran). Among these, tafamidis has been confirmed as the only currently effective treatment for ATTR-CM, while other drugs are still in clinical trial stages with limited clinical evidence. Concerning the management of comorbidities in ATTR-CM, treatment mainly focuses on common cardiac comorbidities (such as heart failure and arrhythmias). Traditional drugs used to improve heart failure prognosis (such as β-blockers and renin-angiotensin-receptor blocker), have not demonstrated prognosis improvement in ATTR-CM patients and may even lead to adverse reactions. For ATTR-CM patients with concurrent atrial fibrillation, anticoagulation therapy is recommended to prevent thrombus formation, and amiodarone can be used for rhythm control. Despite significant advancements in pharmaceutical treatments for ATTR-CM, the overall prognosis remains poor, necessitating further research into the pathogenesis and target development to enhance the prognosis of ATTR-CM patients.

**KEYWORDS** transthyretin cardiac amyloidosis cardiomyopathy; comorbidities; arrhythmias; heart failure; pharmacotherapy

<sup>Δ</sup>基金项目“重庆英才计划”项目(No.CQYC20210303368);重庆医科大学2022年未来医学青年创新团队发展支持计划项目(No.W0184)

\*第一作者 住院医师,硕士研究生。研究方向:心血管疾病、心肌病。E-mail:a15825905656@163.com

<sup>#</sup>通信作者 副主任医师,硕士生导师,博士。研究方向:心血管疾病、心力衰竭、心肌病。E-mail:huangbi120@163.com

转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变心肌病(transthyretin cardiac amyloidosis cardiomyopathy, ATTR-CM)是由于转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)四聚体解离成单体,错误折叠为淀粉样物质后沉积于心肌间质,最终导致心室肥厚和心力衰竭(下文简称“心衰”)的一种罕见

心脏病。转甲状腺素蛋白淀粉样变(*transthyretin amyloidosis*, ATTR)有2种亚型,一种是遗传突变型(*variant ATTR*, ATTRv),由 *TTR* 基因突变引起,患者发病较早,多为50~60岁发病;另一种为野生型(*wild-type ATTR*, ATTRwt),患病率随患者年龄增长而升高,常发病于75岁以上男性<sup>[1]</sup>。ATTR-CM患者除了左室肥厚外,还常常伴有多种合并症,如心衰、室性心律失常、心房颤动、血栓栓塞、房室传导障碍、主动脉瓣狭窄和直立性低血压等<sup>[2]</sup>。此外,ATTR-CM除使心脏受累外,还可累及多个系统/器官,如骨骼系统、周围和中枢神经系统、自主神经系统、肾脏、眼睛等<sup>[3]</sup>。2018年国家卫生健康委等五部门联合公布的第一批罕见病目录中,ATTR-CM作为特发性心肌病的一种,被列为121种罕见病之一<sup>[4]</sup>。

既往对ATTR-CM这种“孤儿病”并无确切有效的治疗药物,临床主要针对其合并症如心衰、心律失常等进行治疗,但这些均是对“症”治疗,并非对“因”治疗。近几年,随着对ATTR-CM发病机制的深入研究,业界研发了多种药物,包括稳定TTR四聚体的药物(如氯苯唑酸和 *acoramidis*)和干扰TTR合成的药物(如 *patisiran*)等。临床试验表明,这些对“因”治疗的药物可显著改善ATTR-CM患者的预后:延缓心功能下降、减少心血管死亡、提高生活质量等<sup>[5-6]</sup>。这些药物中,部分还处于临床研究阶段,暂无对应的中文名称;部分药物已在国内上市,可为国内ATTR-CM患者提供更多的治疗选择。心衰是ATTR-CM常见的合并症,但由于ATTR-CM患者心输出量对心率的依赖以及ATTR-CM存在潜在自主神经损害等方面的影响,对该类心衰的药物治疗也有别于传统的由其他原因引起的心衰治疗。房颤是ATTR-CM常见的心律失常合并症,因为ATTR-CM合并房颤具有较高的卒中和全身性栓塞风险,因此抗凝治疗在ATTR-CM患者预防血栓栓塞中具有重要地位。在上述背景下,本文对近年来ATTR-CM及其合并症药物治疗方面的研究进展作一综述,希望能够为ATTR-CM患者提供更多药物治疗选择和为医生提供更多用药参考,从而实现更好的治疗效果。

## 1 ATTR-CM的治疗药物

### 1.1 稳定TTR四聚体的药物

#### 1.1.1 氯苯唑酸

由于罕见病的发病机制较为特殊,患者总人数显著少于常见病、多发病,因此其治疗药物的研发面临诸多困境。首个治疗ATTR-CM的药物氯苯唑酸由美国辉瑞公司研发,其主要作用机制是稳定TTR四聚体结构,减缓TTR的解离,从而减缓淀粉样物质的形成和沉积。该

药于2019年经美国FDA批准上市,用于治疗ATTR-CM,改变了既往ATTR-CM无药可治的困境。同时,该药也是目前唯一获得美国FDA批准用于治疗ATTR-CM的药物。氯苯唑酸最重要的临床研究是ATTRC-ACT试验<sup>[5]</sup>。该试验是迄今为止使用氯苯唑酸治疗ATTR-CM规模最大的临床研究,入组患者有441例,主要研究终点为使用氯苯唑酸30周的全因死亡率和心血管事件住院率。研究结果显示,与安慰剂相比,氯苯唑酸显著降低了ATTR-CM患者的全因死亡率(风险比为0.70,95%置信区间为0.51~0.96, $P=0.0259$ )和心血管事件住院率(相对危险度为0.68,95%置信区间为0.56~0.81, $P<0.0001$ )<sup>[5]</sup>。同时,该药在ATTRwt亚组和ATTRv亚组以及按纽约心脏病协会不同心功能分级亚组患者中的获益是一致的。除此之外,氯苯唑酸治疗组患者的生活质量较安慰剂组也有显著改善<sup>[5,7]</sup>。目前,氯苯唑酸已被多个国家的指南推荐作为ATTR-CM患者的一线治疗药物。该药的局限性在于:虽然可减缓不溶性TTR在心脏或其他脏器的沉积,但对已形成的不溶性淀粉样沉积物的作用有限<sup>[8]</sup>。

氯苯唑酸于2020年在我国获批上市,用于治疗成人ATTRv或ATTRwt患者,以降低ATTR-CM患者的心血管死亡率和心血管事件住院率。该药起初费用较高,但于2021年进入我国国家医保目录后费用有所降低,这在很大程度上减轻了患者的经济负担,让更多的ATTR-CM患者获益。然而,目前国内诊断出的ATTR-CM患者例数有限,且尚未见确切研究报道使用该药的患者比例及疗效,后续可通过全国ATTR-CM的注册研究进一步明确。

除了研究氯苯唑酸对临床终点事件的影响外,近年来也有评估该药对患者心脏结构和功能影响的报道。有研究使用超声心动图和心脏磁共振成像(*cardiac magnetic resonance*, CMR)来评估氯苯唑酸对患者心肌功能的影响,发现该药可改善左室整体纵向应变和心肌做功指数<sup>[9]</sup>。Chamling等<sup>[10]</sup>通过CMR评估氯苯唑酸对ATTRwt患者左室射血分数(*left ventricular ejection fraction*, LVEF)、左室质量指数(*left ventricular mass index*, LVMI)、左室壁厚度(*left ventricular wall thickness*, LVWT)及细胞外体积(*extracellular volume*, ECV)的影响,发现使用氯苯唑酸治疗1年后上述指标无明显改变,而对照组患者的LVEF略有降低,LVMI、LVWT略有升高。这提示氯苯唑酸可能有助于延缓ATTRwt患者心脏损害的进展,其机制可能与该药能减少TTR在心肌间质的沉积有关,但需要更多的研究进一步明确具体的分子机制。

### 1.1.2 acoramidis

acoramidis 是美国 BridgeBio 公司研发的一种口服小分子药物,旨在有效稳定 TTR 四聚体结构,从源头阻止导致不溶性 TTR 沉积所产生的一系列不良后果。ATtribute-CM 试验是一项评估 acoramidis 治疗 ATTR-CM 患者疗效和安全性的临床研究<sup>[11]</sup>。该研究共纳入了 632 名 ATTR-CM 患者,主要终点是 acoramidis 对 ATTR-CM 患者心功能的影响。研究结果显示,在试验第 12 个月时,acoramidis 组和安慰剂组患者 6 分钟步行距离(6-minute walk distance, 6MWD)的平均值分别减少了 9 m 和 7 m;但是在 ATTRv 亚组中,acoramidis 组和安慰剂组患者的平均 6MWD 分别减少了 2 m 和 40 m,这表明 acoramidis 有延缓 ATTR-CM 患者心功能下降的作用。在次要终点方面,与安慰剂相比,acoramidis 显著提高了 ATTR-CM 患者的堪萨斯城心肌病调查(KCCQ)问卷评分,降低了患者氮末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度,提高了患者血清 TTR 水平。虽然 acoramidis 未能在治疗 12 个月时达到主要终点,但基于该药的作用机制和 ATtribute-CM 试验前期数据,尤其是其对不同亚组的影响,ATtribute-CM 项目委员会认为 acoramidis 可能在第 30 个月时的终点事件(全因死亡率和心血管事件住院率)方面显示出获益,目前正在对其进行 30 个月终点事件的评估。

## 1.2 干扰 TTR 合成的药物

### 1.2.1 patisiran

patisiran 是全球首个利用 RNA 干扰减少转甲状腺素合成的药物,也是全球首个通过 RNA 干扰机制治疗 ATTR-CM 的药物,由美国 Alnylam 公司研发,能够阻断突变和非突变型 TTR 的合成<sup>[12]</sup>。APOLLO 试验是一项全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,共有 225 例伴发多发性神经病的 ATTR-CM 患者参与,旨在评估 patisiran 对 ATTR-CM 患者神经病变损害和生活质量的影响<sup>[9]</sup>。该试验结果表明,与安慰剂相比,patisiran 改善了 ATTR-CM 患者的多发性神经病变情况、生活质量、步行能力、营养状况、自主神经症状<sup>[12]</sup>。此外,亚组分析结果显示,与安慰剂相比,对于基线 LVWT 为 13 mm 以上且无高血压或主动脉瓣疾病史的 ATTR-CM 伴多发性神经病患者,patisiran 降低了其 NT-proBNP 水平,减少了平均 LVWT 和不良心脏结局,这表明该药还可以阻止或逆转 ATTR-CM 患者心脏损害的进展<sup>[13]</sup>。在 APOLLO 试验的另一项分析中,patisiran 治疗 18 个月后显著改善了伴多发性神经病和心脏受累的 ATTR-CM 患者的左室整体纵向应变<sup>[14]</sup>。Fontana 等<sup>[15]</sup>也发现,patisiran 可降低 ATTR-CM 患者的 ECV 和 NT-proBNP 水平,

延缓 6MWD 下降的速度,减少放射性核素骨扫描的心脏摄取,特别是 ECV 的降低可视为 patisiran 治疗后患者心脏淀粉样蛋白水平降低的证据。

patisiran 于 2018 年获得美国 FDA 的批准,用于治疗 TTR 相关家族性淀粉样变性多发性神经病。虽然该药尚未获得治疗 ATTR-CM 的适应证批准,但是随着越来越多临床证据的出现,有望在未来几年内获批。基于 APOLLO 试验结果,patisiran 有望成为第 2 个被美国 FDA 推荐用于治疗 ATTR-CM 的药物,这将是继氯苯唑酸后的另一重要选择。

### 1.2.2 其他药物

vutrisiran 是一种皮下给药的小干扰 RNA 药物,相比 patisiran 具有更好的效果和稳定性,需要每 3~6 个月皮下注射 1 次<sup>[16]</sup>,但目前美国 FDA 仅批准其用于治疗 ATTRv 患者的周围神经病变;该药尚未获批用于治疗 ATTR-CM,目前正在进行相关临床研究。inotersen 是一种反义寡核苷酸药物,可与编码 TTR 蛋白的 mRNA 特异性结合,导致 mRNA 降解,从而抑制 TTR 蛋白生成。与 vutrisiran 类似,目前美国 FDA 仅批准 inotersen 用于治疗 ATTRv 患者的周围神经病变<sup>[17]</sup>,但该药也正在 ATTR-CM 患者中进行临床研究。

表 1 总结了目前针对 ATTR-CM 病因治疗的药物,其中除氯苯唑酸外,其他药物暂无中文名称,也未在国内上市;除氯苯唑酸已获批用于治疗 ATTR-CM 以外,其他几种药物目前还在进行相关临床研究,尚需更多用于 ATTR-CM 治疗的临床证据。

表 1 ATTR-CM 的相关治疗药物

药物	作用机制	临床应用/作用
氯苯唑酸(tafamidis)	稳定 TTR 四聚体结构,减缓 TTR 四聚体的解离	降低 ATTR-CM 患者的全因死亡率和心血管事件住院率,显著改善其生活质量;改善左室整体纵向应变和心肌做功指数,维持 LVEF、LVMI、LVWT 及 ECV 的相对稳定,减缓心脏损害的进展
acoramidis	稳定 TTR 四聚体结构,减缓 TTR 四聚体的解离	改善 6MWD 降幅,显著提高 KCCQ 问卷评分,降低 NT-proBNP 浓度,提高血清 TTR 水平
patisiran	利用 RNA 干扰减少 TTR 的合成	改善患者的多发性神经病变情况、生活质量、步行能力、营养状况、自主神经症状、6MWD 降幅,减少平均 LVWT,降低 ECV 和 NT-proBNP 水平,减少放射性核素骨扫描的心脏摄取
vutrisiran	利用 RNA 干扰减少 TTR 的合成	目前美国 FDA 仅批准用于 ATTRv 患者的周围神经病变,尚未获批用于治疗 ATTR-CM,正在进行相关临床研究
inotersen	降解编码 TTR 蛋白的 mRNA,抑制 TTR 生成	目前美国 FDA 仅批准用于 ATTRv 患者的周围神经病变,尚未获批用于治疗 ATTR-CM,正在进行相关临床研究

## 2 ATTR-CM 合并症的药物治疗

### 2.1 合并心衰的药物治疗

ATTR-CM 患者最常见的合并症是心衰,尤其是右心衰竭所致的体循环淤血是 ATTR-CM 患者最突出的临

床表现<sup>[18]</sup>。因此,对于心衰患者,使用利尿剂进行容量管理是ATTR-CM治疗的主要手段。常用的袢利尿剂(如呋塞米、托拉塞米等)可以有效缓解水钠潴留。但患者应谨慎使用噻嗪类利尿剂(如氢氯噻嗪、氯噻酮等),因为该类药物导致低钠血症、低钾血症和肾功能不全的风险较袢利尿剂更大。而对于ATTR-CM患者,电解质紊乱和肾功能不全可能会加重其预后不良<sup>[13]</sup>。除了利尿剂以外,传统用于改善心衰患者预后的药物还包括β受体阻滞剂、肾素-血管紧张素受体拮抗剂和醛固酮受体拮抗剂。然而,由于ATTR-CM特殊的病因和病理生理状态,上述后3类药物在ATTR-CM患者中的疗效受限,且部分药物可能存在潜在的不良反应,具体分析如下。

(1)β受体阻滞剂:β受体阻滞剂(如美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛等)是心衰患者标准化治疗的药物之一。然而,在ATTR-CM患者中,心室被动充盈和压力-容积关系的改变会导致每搏输出量减少,使患者更加依赖心率来维持心输出量。因此,ATTR-CM患者应谨慎使用β受体阻滞剂,因为即使是小剂量的β受体阻滞剂,患者也可能耐受性差<sup>[19-20]</sup>。

(2)肾素-血管紧张素受体拮抗剂:肾素-血管紧张素受体拮抗剂(如培哚普利、氯沙坦、沙库巴曲缬沙坦等)是心衰患者的主要治疗药物之一。然而,ATTR-CM患者可能因血管舒张而耐受性差<sup>[21-22]</sup>,特别是在有潜在自主神经损害的患者中,更容易出现直立性低血压,因此需谨慎使用该类药物。

(3)醛固酮受体拮抗剂:醛固酮受体拮抗剂包括螺内酯、依普利酮等。虽然一些研究显示该类药物对ATTR-CM患者预后的影响是中性的<sup>[22]</sup>,但最近对TOPCAT试验进行的一项回顾性分析表明,螺内酯可以预防心血管死亡、心衰住院或心脏骤停的复合终点<sup>[23]</sup>。醛固酮受体拮抗剂还具有利尿作用,因此在ATTR-CM患者中的使用可能是相对安全的。

近年来新出现的钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂2(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT-2i)(如恩格列净、达格列净等)是一类可显著改善心衰患者预后的药物。然而,目前尚无明确证据表明ATTR-CM患者是否能从该类药物中受益。此外,虽然洋地黄类药物(如地高辛)是心衰患者常用的药物之一,但ATTR-CM患者使用这类药物时需谨慎,因为其能够与淀粉样原纤维结合,可能会增加患者中毒的风险<sup>[24]</sup>。

## 2.2 合并房颤的药物治疗

ATTR-CM患者常常合并房颤,其发生率高达70%<sup>[25]</sup>。此时,不但在患者左心耳,而且在其心腔内均容易形成血栓。研究表明,在ATTR-CM患者中,心腔内并

发血栓形成的风险高达33%,即使是长期规律抗凝的患者也可能存在血栓栓塞的风险<sup>[26]</sup>。因此,目前的美国心衰管理指南对心脏淀粉样变合并房颤的患者,无论其非瓣膜病性房颤卒中危险(CHA2DS2-VASc)评分如何,均推荐进行抗凝治疗<sup>[27]</sup>。此外,无论术前抗凝时间多长,若需复律,均需要在复律前经食管超声评估有无左心耳血栓形成<sup>[27]</sup>。在抗凝药物的选择方面,虽然目前尚缺乏关于新型口服抗凝药(如达比加群、利伐沙班等)和华法林针对心脏淀粉样变合并房颤的“头对头”研究,但由于新型口服抗凝药的诸多优势及其在非瓣膜病性房颤治疗中的有效证据,在心脏淀粉样变合并房颤患者的临床治疗中仍可选择该类药物<sup>[28]</sup>。对于房颤心率的控制,虽然心脏淀粉样变的患者心率一般不会显著增高,但是对于部分能耐受且无低血压发生的患者,可酌情选择小剂量的β受体阻滞剂以控制心率<sup>[25]</sup>。最近有研究显示,地高辛能够在密切监测下用于房颤心率的控制<sup>[29]</sup>。如果患者在尝试控制心率后仍有症状,可考虑进行节律控制,选择胺碘酮作为一线治疗药物一般耐受性良好<sup>[25]</sup>。

表2总结了ATTR-CM合并症的药物治疗现状。对于合并心衰或心律失常的患者可酌情考虑加用相关药物,但需密切监测患者的血压、心率及对这些药物的耐受情况。

表2 ATTR-CM合并症的相关药物治疗现状

药物类型	代表药物	作用机制	在ATTR-CM患者中的应用
利尿剂	呋塞米、托拉塞米、氢氯噻嗪	缓解水钠潴留	具有利尿作用;但可能降低ATTR-CM患者心输出量,减少器官血流灌注,损害肾功能;噻嗪类利尿剂容易导致低钠血症、低钾血症
β受体阻滞剂	美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛	减少心肌收缩力、减慢心率	虽然降低心率对心衰患者有益,但可能导致心输出量减少从而不利于外周组织灌注
肾素-血管紧张素受体拮抗剂	培哚普利、氯沙坦、沙库巴曲缬沙坦	阻断血管紧张素Ⅱ的血管收缩、水钠潴留与心室重塑作用	虽然对心衰患者有益,但ATTR-CM患者使用需谨慎,易出现直立性低血压
醛固酮受体拮抗剂	螺内酯、依普利酮	发挥保钾、排钠的利尿作用,减轻心脏负荷,改善心室重塑	可能预防ATTR-CM患者心血管死亡、心衰住院或心脏骤停的复合终点
SGLT-2i	恩格列净、达格列净	防止心肌纤维化和心室重塑	帮助心衰患者改善心血管死亡或心衰再住院的复合终点,但尚无明确的证据证明对ATTR-CM患者有益
洋地黄类药物	地高辛	增强心肌收缩力	能改善心衰,但与ATTR-CM患者心脏淀粉样物质结合后可能增加洋地黄中毒的风险,故ATTR-CM患者需谨慎使用该类药物
抗凝药	达比加群、利伐沙班、华法林	预防血栓形成	合并房颤的ATTR-CM患者在无禁忌证时无论其CHA2DS2-VASc评分高低,均推荐使用该类药物

## 3 总结及展望

虽然ATTR-CM是一种罕见病,但随着对该病重视程度的增加及筛查手段的进步,越来越多的患者将被检出。近年来,虽然ATTR-CM的药物治疗已经取得了不小的进展,但仍存在以下问题:第一,ATTR-CM患者的

整体预后较差。据报道,ATTR-CM患者诊断后的中位存活时间仅为3~5年<sup>[30]</sup>。虽然氯苯唑酸问世时间不足5年,通过其治疗可使ATTR-CM患者的全因死亡风险下降30%,但治疗30个月时仍有近50%的患者死亡,这提示ATTR-CM患者的整体预后仍较差<sup>[5]</sup>。第二,目前国内对ATTR-CM的诊断和治疗尚处于起步阶段。鉴于氯苯唑酸在国内上市不足3年,其对我国患者的治疗效果如何值得进一步评估。笔者所在的重庆医科大学附属第一医院心血管内科(以下简称“本中心”)诊断出了重庆市首例ATTRv和首例ATTRwt患者。截至目前,在本中心诊断出的所有ATTR-CM患者中,共计6例患者使用了氯苯唑酸治疗,其病情均相对稳定,活动耐量较用药前也有所改善。因此,期待在国内进行更多关于ATTR-CM的注册研究,以便更准确地了解患者的治疗和预后状况。第三,ATTRv患者基因突变的位点受种族/人种、区域等因素影响较大,药物治疗效果是否受不同突变位点的影响值得深入研究。第四,氯苯唑酸的使用时机需要进一步研究。临床部分患者诊断为ATTR-CM时心功能尚可,亦无其他脏器损害的表现,考虑到氯苯唑酸的治疗费用较高,这类患者何时启动氯苯唑酸治疗是临床面临的重要问题。此外,虽然目前美国FDA只批准了氯苯唑酸用于ATTR-CM的治疗,但随着临床证据的增多,将会有越来越多的药物批准用于ATTR-CM的治疗,这些不同机制的药物可否联用、联用的效果和安全性如何,值得进一步研究。相信随着研究的深入和临床证据的增加,未来会有更多的药物用于ATTR-CM的治疗,更好地改善ATTR-CM患者的预后。

## 参考文献

- [1] RUBERG F L, GROGAN M, HANNA M Z, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(22):2872-2891.
- [2] AIMO A, RAPEZZI C, VERGARO G, et al. Management of complications of cardiac amyloidosis: 10 questions and answers[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(9):1000-1005.
- [3] GERTZ M, ADAMS D, ANDO Y, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner[J]. *BMC Fam Pract*, 2020, 21(1):198.
- [4] 卫生健康委,科技部,工业和信息化部,等.关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL].(2018-05-11)[2023-03-29]. [https://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content\\_5338244.htm](https://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content_5338244.htm).  
National Health Commission, Ministry of Science and Technology, Ministry of Industry and Information Te-
- chnology, et al. Notice on the publication of the first list of rare disease catalogues[EB/OL].(2018-05-11)[2023-03-29]. [https://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content\\_5338244.htm](https://www.gov.cn/gongbao/content/2018/content_5338244.htm).
- [5] MAURER M S, SCHWARTZ J H, GUNDAPANENI B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11):1007-1016.
- [6] Alnylam. APOLLO-B: a study to evaluate patisiran in participants with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR amyloidosis with cardiomyopathy) [EB/OL]. [2023-04-10].<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT-03997383>.
- [7] HANNA M Z, DAMY T, GROGAN M, et al. Impact of tafamidis on health-related quality of life in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: from the tafamidis in transthyretin cardiomyopathy clinical trial[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 141:98-105.
- [8] COELHO T, MERLINI G, BULAWA C E, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *Neurol Ther*, 2016, 5(1):1-25.
- [9] GIBLIN G T, CUDDY S A M, GONZÁLEZ-LÓPEZ E, et al. Effect of tafamidis on global longitudinal strain and myocardial work in transthyretin cardiac amyloidosis[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(8):1029-1039.
- [10] CHAMLING B, BIETENBECK M, KORTHALS D, et al. Therapeutic value of tafamidis in patients with wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt) with cardiomyopathy based on cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging[J]. *Clin Res Cardiol*, 2023, 112(3):353-362.
- [11] COMMITTEE W, KITTLESON M M, RUBERG F L, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(11):1076-1126.
- [12] ADAMS D, GONZALEZ-DUARTE A, O'RIORDAN W D, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1):11-21.
- [13] SOLOMON S D, 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.

- [14] MINAMISAWA M, CLAGGETT B, ADAMS D, et al. Association of patisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis: the APOLLO study[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(5):466-472.
- [15] FONTANA M, MARTINEZ-NAHARRO A, CHACKO L, et al. Reduction in CMR derived extracellular volume with patisiran indicates cardiac amyloid regression[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(1):189-199.
- [16] HABTEMARIAM B A, KARSTEN V, ATTARWALA H, et al. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of transthyretin targeting N-acetylgalactosamine-small interfering ribonucleic acid conjugate, vutrisiran, in healthy subjects[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(2):372-382.
- [17] BENSON M D, WADDINGTON-CRUZ M, BERK J L, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1):22-31.
- [18] 田庄, 张抒扬.《转甲状腺素蛋白心脏淀粉样变诊断与治疗中国专家共识》解读及诊断路径更新[J]. *罕见病研究*, 2023, 2(1):63-69.  
TIAN Z, ZHANG S Y. The interpretation and update of the diagnosis pathway of *Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis*[J]. *J Rare Dis*, 2023, 2(1):63-69.
- [19] GILLMORE J D, DAMY T, FONTANA M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(30):2799-2806.
- [20] CHENG R K, LEVY W C, VASBINDER A, et al. Diuretic dose and NYHA functional class are independent predictors of mortality in patients with transthyretin cardiac amyloidosis[J]. *JACC CardioOncol*, 2020, 2(3):414-424.
- [21] AIMO A, VERGARO G, CASTIGLIONE V, et al. Safety and tolerability of neurohormonal antagonism in cardiac amyloidosis[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 80:66-72.
- [22] CHENG R K, VASBINDER A, LEVY W C, et al. Lack of association between neurohormonal blockade and survival in transthyretin cardiac amyloidosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(24):e022859.
- [23] SPERRY B W, HANNA M Z, SHAH S J, et al. Spironolactone in patients with an echocardiographic HFpEF phenotype suggestive of cardiac amyloidosis: results from TOPCAT[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(11):795-802.
- [24] RUBINOW A, SKINNER M, COHEN A S. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 1981, 63(6):1285-1288.
- [25] GIANCATERINO S, UREY M A, DARDEN D, et al. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6(4):351-361.
- [26] EL-AM E A, DISPENZIERI A, MELDUNI R M, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(5):589-597.
- [27] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e876-e894.
- [28] DI LISI D, DI CACCAMO L, DAMERINO G, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in cardiac amyloidosis: lights and shadows[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(8):101188.
- [29] DONNELLY J P, SPERRY B W, GABROVSEK A, et al. Digoxin use in cardiac amyloidosis[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 133:134-138.
- [30] IOANNOU A, PATEL R K, RAZVI Y, et al. Impact of earlier diagnosis in cardiac ATTR amyloidosis over the course of 20 years[J]. *Circulation*, 2022, 146(22):1657-1670.

(收稿日期:2023-04-15 修回日期:2023-09-27)

(编辑:胡晓霖)