

基于 TGF- β 1/Smads 信号通路探讨中药干预心房颤动的研究进展

鞠彤彤¹, 王樱霖¹, 阮林杰¹, 李经韬¹, 胡继强^{2*}

1. 北京中医药大学 第二临床医学院, 北京 100071

2. 北京中医药大学东方医院 心血管科, 北京 100071

摘要: 心房颤动(房颤)是临床上最常见且危害严重的心律失常,其发生与复发与电重构、结构重构密切相关,其中以心房纤维化为核心的结构重构是关键环节。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smads 同源物(Smads)信号通路是介导心脏纤维化、炎症反应及电重构的核心枢纽,在房颤的病理进程中扮演着至关重要的角色。目前,常规西医疗法在房颤的长期管理上面面临复发率高与不良反应等挑战。中医药在防治房颤方面具有多靶点、整体调节的独特优势,其通过调控 TGF- β 1/Smads 通路干预房颤已成为新的研究热点。系统综述 TGF- β 1/Smads 信号通路在促进房颤心房纤维化、电重构及氧化应激等方面的作用机制,并重点归纳总结了单味中药、有效成分及中成药(复方)通过调控该通路抑制心肌纤维化、延缓房颤进程的最新实验研究成果,以期研发防治房颤的现代中药提供坚实的理论依据。

关键词: 转化生长因子- β 1/Smads 信号通路; 心房颤动; 中医药; 心肌纤维化; 结构重构

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)03-1021-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.026

Research progress on tervention of traditional Chinese medicine in atrial fibrillation based on TGF- β 1/Smads signal pathway

JU Tongtong¹, WANG Yinglin¹, RUAN Linjie¹, LI Jingtiao¹, HU Jiqiang²

1. The Second Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100071, China

2. Department of Cardiology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100071, China

Abstract: Atrial fibrillation (AF) is the most common and serious clinical arrhythmia. Its onset and recurrence are closely related to electrical and structural remodeling, with atrial fibrosis-mediated structural remodeling being a key link. The transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/Smads signaling pathway serves as a central hub mediating cardiac fibrosis, inflammation, and electrical remodeling, playing a critical role in the pathology of AF. Currently, conventional western therapies face challenges in the long-term management of AF, such as high recurrence rates and side effects. Traditional Chinese medicine (TCM), with its unique advantages of multi-target and holistic regulation, has become a new research focus in intervening AF by modulating the TGF- β 1/Smads pathway. This review systematically summarizes the mechanisms by which the TGF- β 1/Smads pathway promotes atrial fibrosis, electrical remodeling, and oxidative stress in AF. It further highlights and synthesizes recent experimental research progress on how TCM monomers, active ingredients, and compound formulations inhibit myocardial fibrosis and delay AF progression by regulating this pathway. The aim is to provide a solid theoretical basis for developing modern TCM drugs for preventing and treating AF.

Key words: TGF- β 1/Smads signaling pathway; atrial fibrillation; traditional Chinese medicine; myocardial fibrosis; structural remodeling

心房颤动(简称房颤)以心房快速无序的电活动和心房有效收缩功能丧失为特征,是全球范围内常见的心律失常,可能导致卒中、心力衰竭等严重

并发症。区域性调查研究发现房颤的患病率和发病率在不断上升,给家庭和社会带来了沉重负担^[1]。现代医学治疗房颤主要包括药物治疗和手术治疗,

收稿日期: 2025-11-01

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发 2020-2-4203);国家中医药管理局第二批全国西医学习中医优秀人才研修项目(国中医药人教函(2023)90号);中央高水平中医医院临床科研业务费资助

作者简介:鞠彤彤,硕士研究生,研究方向为中西医结合治疗心血管疾病。E-mail: jutongtong66@163.com

*通信作者:胡继强,博士,主任医师,主要从事心律失常介入诊疗研究。E-mail: hujiqiang0923@163.com

药物治疗主要是控制心室率及抗凝,手术治疗主要通过导管消融治疗等以维持窦性心律^[2],然而目前存在药物致心律失常风险、出血事件及消融后复发等挑战。

在中医理论中,房颤多归属于“心悸”“怔忡”“脉结代”等范畴,病机总属本虚标实,以心之气血阴阳亏虚为本,痰浊、瘀血、火邪壅滞心脉为标。中医药强调整体观念与辨证论治,在“益气养阴、活血化瘀、清火化痰”等治法指导下,通过多途径、多靶点整合调节,在房颤的长期管理中显示出良好的应用前景。研究表明,转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 在房颤、心房纤维化重塑的发生发展过程中具有重要意义,Smad 蛋白作为 TGF- β 信号转导的重要因子,这一信号通路介导炎症、纤维化等病理变化^[3]。因此,本文将系统综述 TGF- β 1/Smads 信号通路在房颤中的作用机制,并重点归纳总结中药通过调控该通路抑制心肌纤维化、延缓房颤进程的最新实验研究进展,以期研发防治房颤的现代中药提供坚实的理论依据。

1 TGF- β 1/Smads 信号通路

TGF- β 1 是调控心肌纤维化的关键因子^[4],它通过影响细胞生长、凋亡和分化,增加细胞外基质 (ECM) 合成、维持成纤维细胞活力及减少胶原降解等多种机制,共同导致纤维化病变^[5]。当配体与受体结合形成复合物后,会启动受体的级联磷酸化反应。此过程可募集并激活细胞质中的 Smads 家族蛋白,主要是 Smad2/3,促使它们形成寡聚复合体。随后,该复合体转运至细胞核内,作为转录调节因子,在共激活因子的协同作用下,启动包括 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 在内的多种纤维化相关基因的表达^[6]。其中, α -SMA 基因的启动子区存在 Smad3 特异性结合位点,使得 Smad3 可直接上调这一肌成纤维细胞标志蛋白的表达,这对于纤维化的启动至关重要^[7]。

2 TGF- β 1/Smads 信号通路在房颤中的作用

2.1 促进心房结构重构——心脏纤维化

心脏纤维化,其特征是心脏中疤痕组织的异常积聚,源于 ECM 的合成与降解失衡^[8]。在这一病理过程中,TGF- β 1 被认为是组织纤维化的核心介质,不仅促进上皮-间充质转化,还驱动 ECM 的过度生成。TGF- β 1/Smads 信号通路通过促进心脏成纤维细胞的活化与 ECM 的异常沉积,直接导致心房纤维化,从而为房颤的发生与维持提供了关键的

结构基础^[9]。

心肌损伤或缺氧等病理刺激可触发 TGF- β 1/Smads 通路的异常激活。活化的信号轴通过双重机制推动病变进展:一方面抑制心肌细胞的自我修复与增殖能力,另一方面强力激活成纤维细胞,导致以胶原蛋白为主的 ECM 大量生成,最终引起心脏纤维化与结构重塑^[10]。这一过程导致心房肌成纤维细胞异常增殖并分化为肌成纤维细胞,同时大量分泌胶原蛋白,破坏心房正常结构,为微折返激动的形成创造了解剖条件^[11]。

在分子层面,TGF- β 1 信号通路的持续活化还会影响基质金属蛋白酶 (MMP) 系统,破坏胶原代谢平衡,最终加剧心肌纤维化进程^[12]。

2.2 加剧电重构

钙离子是激活细胞信号通路的关键第二信使,参与心肌纤维化^[13]。异常的内质网和线粒体引起细胞内游离钙离子失衡,从而引发房颤^[14-15]。瞬时受体电位 M 亚家族成员 7 (TRPM7) 是一种具有激酶结构和离子通道结构的双功能蛋白,负责钙离子内流^[16-17],TRPM7 的激活引发的细胞内钙离子超载是连接电生理紊乱与 TGF- β 1/Smads 通路活化的核心桥梁——钙离子浓度升高可通过钙调蛋白依赖性激酶 II 激活 Smad2/3 磷酸化^[18],进而下调缝隙连接蛋白 (Cx43) 表达,导致细胞间电耦联障碍^[19]。此外,TGF- β 1 还可以影响 L 型钙通道、钠通道等离子通道的表达和功能,导致动作电位时程改变,促进房颤的稳定^[20-21]。

2.3 介导炎症与氧化应激反应

炎症过程在心肌损伤和纤维化^[22-23]中起着关键作用,是房颤发生和发展的基本病理生理机制。NOD 样受体家族含热蛋白结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体激活后,会释放大量的白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等促炎因子诱导心肌细胞和成纤维细胞产生和激活 TGF- β 1,磷酸化 Smad2/3,与 Smad4 形成复合物转入核内,启动促纤维化基因的转录^[24]。该纤维化过程激活 CD38,促进还原型辅酶 I (NADH) 氧化酶的释放,参与房颤的发病^[25]。因此,TGF- β 1/Smads 是 NLRP3 等炎症信号下游的参与者,将急性炎症反应转化为持续的纤维化进程。

在房颤的发生与维持过程中,氧化应激与 TGF- β 1/Smads 信号通路之间构成了一个关键的双向调节。线粒体功能障碍等因素导致活性氧 (ROS) 过量生成^[26],进而整合并放大了 TGF- β 1 的 Smad 和

非 Smad 信号通路, 驱动了一系列促纤维化靶基因的表达, 直接氧化损伤离子通道蛋白, 引起钙超载与动作电位时程缩短, 导致电生理紊乱^[27]; 更重要的是, 它能够通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 等上游激酶并抑制 Smad 磷酸酶, 从而显著增强 TGF- β 1/Smads 通路的信号转导。反之, 被激活的 TGF- β 1/Smads 通路又能通过上调还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶的表达、同时抑制超氧化物歧化酶 (SOD) 等抗氧化防御体系, 进一步加剧细胞内的氧化应激水平^[28]。

2.4 TGF- β 1/Smads 通路的交互网络与上游调控

TGF- β 1/Smads 信号通路并非孤立存在, 而是处于一个高度复杂的交互网络中。它不仅通过非经典 MAPK 通路协同促进纤维化, 还受到表观遗传因子 (如 miR-21 和 miR-29) 的精细调控。TGF- β 1 可同时激活 p38 MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路。这些激酶既能磷酸化 Smad 连接区以增强 Smad 复合物活性, 又能独立调控纤维化基因基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶组织抑制剂 (MMPs/TIMPs)。形成“双重打击”, 显著加速 ECM 沉积^[29-30]。在病理性重构中, TGF- β 1/Smads 常与 Wnt/ β -连环蛋白信号通路 (Wnt/ β -catenin) 协同。两者共同作用于成纤维细胞, 驱动其转化为肌成纤维细胞, 并促进胶原合成。这种协同效应加剧了组织的僵硬与电生理紊乱^[31]。miR-21 和 miR-29 家族构成了关键的负反馈/正反馈环路。miR-21 (促纤维化) 被 TGF- β 1 诱导, 抑制 Smad7 (负调节因子), 形成正反馈^[32-33]。miR-29 (抗纤维化) 受 TGF- β 1 抑制, 直接靶向胶原蛋白, 维持 ECM 平衡^[34-35]。这种多维调控网络为中医药复方“多靶点、整体调节”的治疗策略提供了分子基础。

3 房颤中医辨证分型与 TGF- β 1/Smads 通路关联

参考国家中医药管理局于 2019 年发布的《心房颤动分级诊疗技术方案》与《中医临床诊疗术语第 2 部分: 证候》, 房颤的中医辨证可以分为以下证型: 痰瘀互结证、气阴两虚证、气虚血瘀证、心阳不振、阴虚火旺证等。

3.1 痰瘀互结型

NLRP3 炎症小体的激活会导致 IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的大量释放^[36]。这些炎症因子作为强力诱导剂, 能迅速触发 TGF- β 1 的爆发性激活。这与“痰瘀互结”中因糖脂代谢紊乱产生的大量病理产物——痰和血液循环障碍——瘀, 相互胶结,

导致纤维化进程加速的临床表现高度一致^[37]。“痰”在病理上常被比作代谢废物或过量的液体积聚。当机体遭遇急性或亚急性损伤时, NLRP3 炎症小体被激活, 引发瀑布式的炎症级联反应。中医病机中的痰浊内蕴, 血行瘀滞, 形成“痰瘀互结”。可以对应 TGF- β 1/Smads 激活, 驱动成纤维细胞转化为肌成纤维细胞, 导致胶原过度沉积。心肌间质纤维化, 如同“痰凝”般阻碍气血运行^[38-39]。

3.2 气虚血瘀型

研究证实, 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 是 TGF- β 1 的重要上游调控因子。在缺氧环境下, HIF-1 α 的表达增加会促进 TGF- β 1 的释放^[40]。这种持续的低水平活化状态, 正如中医所言“气虚则血滞”, 气虚状态下, 心脏供能不足, 微环境处于慢性缺氧状态。这直接导致了 HIF-1 α 的异常积累, 进而导致 Smad 信号通路长期处于激活状态, 引发心肌间质缓慢增厚的渐进性纤维化^[41]。

3.3 阴虚火旺型

ROS 被证实能直接激活 TGF- β 1/Smads 通路, 并进一步加剧氧化应激^[42]。这种正反馈循环导致了更严重的电生理紊乱。在微观层面, ROS 导致的 ECM 异常改变阻碍了正常的气血运行, 导致“阵发性发作”。“阴虚”意味着体内清除自由基的能力下降, 导致 ROS 水平显著升高, 形成“虚火”。ROS 不仅是损伤因子, 更是信号放大器, 可进一步促进 TGF- β 1 释放, 形成恶性循环^[43]。

4 中药调控 TGF- β 1/Smads 信号通路对房颤的干预作用

针对 TGF- β 1/Smads 信号通路复杂的病理网络, 中药通过益气、活血、化痰的协同作用, 实现对 TGF- β 1/Smads 通路及其上下游节点的全面阻断。单一靶点的化学药往往难以奏效, 而中药复方通过“多成分、多靶点”的特点, 恰好契合了对这一网络的全面调控需求, 通过上游阻断, 抑制 TGF- β 1 分泌, 切断信号源头; 中游抑制下调 miR-21, 上调 Smad7; 或抑制 p38/JNK 激活; 下游逆转通过上调 miR-29, 直接减少胶原蛋白表达改善 ECM 沉积。实现对 TGF- β 1/Smads 网络及其交互节点的系统性阻断。

4.1 单味中药及有效成分

4.1.1 龙胆草 研究表明, 龙胆草及其活性单体成分在干预心肌纤维化进程中发挥着重要作用, 其机制与调控 TGF- β 1/Smads 信号通路密切相关^[44]。龙胆草水提物 (0.6 g·kg⁻¹) 能够显著改善异丙肾上腺

素 (ISO) 诱导的大鼠心肌纤维化, 这一保护作用与其抑制 TGF- β 1/Smads 通路的激活有关。进一步的研究聚焦于其有效成分龙胆山酮酚, 研究证实, 龙胆山酮酚能够通过调控 TGF- β 1/Smads 通路, 并抑制 p38 MAPK 信号, 进而减少 EMC 蛋白的沉积, 有效缓解 ISO 所致的心肌纤维化^[45]。因此, 抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路是龙胆草及其活性单体发挥抗心肌纤维化作用的关键分子机制之一。

4.1.2 苦参碱 苦参碱是从苦参及同属植物中提取出的一类活性生物碱, 能够通过干预以 TGF- β 1 为核心的促纤维化信号通路, 抑制胶原合成, 延缓房颤的心房结构重构进程。戴友平等^[46]的研究表明苦参碱能降低房颤模型犬右心房心肌组织的胶原合成, 改善房颤引起的心肌胶原比例的改变。经苦参碱干预后, 心房纤维化程度得到显著改善, 胶原容积分数 (CVF) 明显降低, 同时 TGF- β 1 及其关键下游效应因子结缔组织生长因子 (CTGF) 的蛋白表达水平均同步下降。进一步的分子机制探讨发现, 苦参碱能显著抑制 TGF- β 1 的 mRNA 转录水平。

4.1.3 黄酮类化合物 丹参酮 II_A 作为丹参的主要脂溶性活性成分, 丹参酮 II_A 在细胞水平上被直接证实是 TGF- β 1/Smads 通路的高效抑制剂。占成业等^[47]实验表明, 在由 TGF- β 1 刺激的大鼠心脏成纤维细胞模型中, 丹参酮 II_A 能以剂量 (1×10^{-6} 、 1×10^{-5} 、 $1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 相关的方式, 显著抑制磷酸化 Smad2/3 蛋白的表达, 其作用靶点在于阻断 Smad2/3 的磷酸化激活过程, 还能有效抑制 TGF- β 1 诱导的纤维连接蛋白的 mRNA 转录和蛋白合成。这直接证明了丹参酮 II_A 通过中断 TGF- β 1/Smads 信号转导, 从源头上减少 ECM 合成, 发挥抗心肌纤维化作用, 从而延缓房颤的诱发和维持。

4.1.4 皂苷类化合物 皂苷类化合物是一类重要的中药活性成分, 在抗纤维化中作用显著。黄芪作为益气养阴的代表药物, 其活性成分黄芪甲苷已被证实可显著抑制 TGF- β 1/Smads 通路的激活。研究显示, 黄芪甲苷能够下调心肌病变模型大鼠的 TGF- β 1、Smad2/3 的表达, 减少胶原沉积, 改善心肌纤维化, 从而延缓房颤的结构重构^[48]。

人参皂苷作为人参的主要活性成分, 在干预房颤结构重构方面具有一定的潜力。研究表明, 高剂量 ($50.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 人参皂苷可显著下调颈总动脉球囊损伤模型大鼠的 TGF- β 1、Smad2、Smad3 的 mRNA 及蛋白表达水平, 并减少磷酸化 Smad2/3 的

核转位, 从而抑制血管平滑肌细胞增殖与纤维化反应。因此, 人参皂苷通过干预 TGF- β 1/Smads 通路, 可能对房颤相关的心房纤维化具有类似的抑制作用^[49]。

研究表明, 三七三醇皂苷能减轻心肌纤维化。在机制层面, 实验结果显示, 三七三醇皂苷高剂量 ($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 可下调心肌纤维化模型大鼠的心肌组织中磷酸化 Smad2 的蛋白表达水平, 同时抑制成纤维细胞活化的关键标志物 α -SMA 以及 I 型和 III 型胶原蛋白的生成。进一步的体外细胞实验表明, 在 TGF- β 1 的诱导下, 三七三醇皂苷同样能够抑制原代心肌成纤维细胞中 p-Smad2 的表达, 从而阻遏成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化^[50]。

4.2 中成药及中药复方

4.2.1 参松养心胶囊 研究表明参松养心胶囊对房性心律失常的诱发有明显的抑制作用。这与其下调 TGF- β 1 以及 I 型和 III 型胶原的蛋白表达, 显著抑制心房纤维化相关^[51-52]。另有研究提示参松养心胶囊阻断 Smad 信号通路减少 ECM 蛋白的表达转录, 降低胶原蛋白沉积, 抑制心肌纤维化^[53-54]。多项研究证实, 参松养心胶囊在调节离子通道的同时, 能显著降低房颤模型动物心房组织中的 TGF- β 1、Smad2/3 蛋白表达水平, 抑制心肌纤维化, 体现了“整合调节”的作用特点。Meta 分析^[55]证实, 参松养心胶囊联合常规治疗 (CTs) 相比单纯 CTs 或 CTs+安慰剂, 可显著降低房颤复发率 [RR = 0.65, 95% 置信区间 (CI) 0.56~0.75, $P < 0.001$], 减少左心房直径, 并降低 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 且不良反应发生率更低。

4.2.2 芪参益气滴丸 李彦川等^[56]实验研究显示芪参益气滴丸抑制心肌纤维化的作用与其抑制心肌组织中 CD68 阳性细胞和 TGF- β 1 表达的增加相关。冯利民等^[57]研究表明, 芪参益气滴丸对心肌胶原代谢具有双向调节作用。在病理早期, 它通过适度提升 I、III 型胶原的合成, 促进了心肌组织的修复; 同时, 该方剂能抑制非梗死区的异常胶原增生, 并减轻心室质量。研究者认为, 其改善心室重构与心功能的机制, 可能与其益气活血功效抑制了心肌的代偿性肥厚有关。

4.2.3 芪苈强心胶囊 研究^[58]表明, 芪苈强心胶囊能够显著降低心肌组织中 TGF- β 1、p-Smad2/3 的表达, 同时上调骨形态发生蛋白 7 (BMP7, TGF- β 信

号拮抗剂),说明该药物可能通过调节 TGF- β 1/Smad 通路抑制心肌纤维化进程。此外,研究还发现芪苈强心胶囊可抑制 miR-21 的表达,而 miR-21 已被证实是 TGF- β 1/Smad 通路的上游调控因子,进一步强化了其在信号通路中的调控地位^[59]。

4.2.4 炙甘草汤 炙甘草汤是中医治疗“脉结代、心动悸”的经典名方。现代基础研究反映出炙甘草汤可能从多靶点、多角度对心脏电重构和结构重构进行干预,从而降低房颤负荷。该方剂在防治房颤时不仅能够调节自主神经功能,更能直接作用于心房结构重构的关键环节——心肌纤维化。娜几娜·吾格提等^[60]直接证明了炙甘草汤可以逆转房颤模型家兔的心肌纤维化,同时缩短右心耳组织场电位时程。炙甘草汤干预后(炙甘草汤水煎液,制备后质

量浓度为 $1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{ig}$ 给予兔)能显著抑制 TGF- β 1 和 p-Smad3 的表达,减少胶原沉积和纤维化程度。这一结果与前期 Masson 染色和免疫组化结果一致,进一步证实炙甘草汤可通过调控 TGF- β 1/Smad3 通路改善心房结构重构^[61]。Meta 分析^[62]系统评价了炙甘草汤加减方治疗房颤的随机对照试验(RCT)。结果显示,相较于单纯西医常规疗法,炙甘草汤加减方在改善房颤患者临床症状(OR=1.89)和促进心电图转复窦性心律(OR=2.70)方面均显示出显著优势。炙甘草汤联合治疗的患者,其总有效率约为单纯西医组的 3.36 倍,且不良反应发生率显著降低。

代表性中药调控 TGF- β 1/Smads 信号通路干预房颤的机制示意图见图 1。

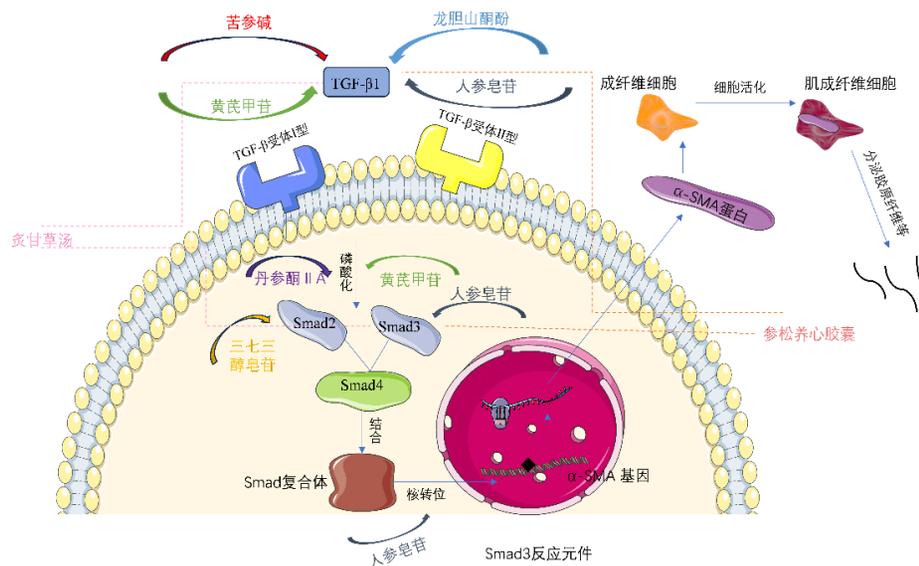


图 1 中药干预 TGF- β 1/Smads 的关键位点示意图

Fig. 1 Schematic diagram of key sites of TGF- β 1/Smads intervened by traditional Chinese medicine

5 结语与展望

房颤是一种复杂的、进行性的疾病,其中心房结构重构、纤维化是治疗的关键难点。TGF- β 1/Smads 信号通路作为纤维化的核心枢纽,是极具潜力的治疗靶点通路。现有研究表明,一些单味中药、活性成分及复方制剂能够通过多环节、多靶点地调控该通路,有效抑制心房纤维化,从而干预房颤,体现了中医药“异病同治”“整体调节”的优越性。

当前中医药干预房颤的研究虽取得一定进展,但仍存在明显局限性:单味中药及有效成分方面,苦参碱、丹参酮II_A等的抗房颤作用多基于动物实验

或小样本观察性研究,缺乏高质量 RCT 证实其对房颤复发率等核心指标的影响,临床转化证据不足;中成药方面,参松养心胶囊虽有 Meta 分析证实其在降低房颤复发率、改善心功能等方面的优势,但缺乏针对心肌纤维化的专项 RCT,长期用药安全性数据仍需补充;芪参益气滴丸相关研究多为小样本回顾性分析,缺乏大样本长期疗效与安全性验证;炙甘草汤作为治疗心律失常的经典复方,临床应用多依赖辨证加减,缺乏标准化制剂研究,且其“调控 p-Smad3”的核心机制尚未经人体试验证实,循证证据等级较低。当前多数研究仅证实了中药对

TGF- β 1/Smads 通路的抑制作用,但对于其上游调控机制及与其他通路的相关性研究尚不够深入,且现有证据多来源于动物实验和细胞模型,缺乏高质量的临床研究直接验证。此外,动物模型局限性,与临床房颤患者的慢性基础疾病合并情况差异较大,通路调控时未区分房颤不同类型的 TGF- β 1/Smads 通路的活化差异,及中药干预的阶段适应性。中药成分复杂,其精准机制仍需系统解析。未来研究应结合房颤的中医辨证分型,探讨不同证型下 TGF- β 1/Smads 通路的活化状态及中药的干预差异,实现“辨证论治”。

综上所述,以 TGF- β 1/Smads 信号通路为视角深入研究中药防治房颤的作用机制,不仅有助于阐明中药的科学内涵,也为开发新一代安全有效的抗心律失常药物提供重要的思路 and 方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chugh S S, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study [J]. *Circulation*, 2014, 129(8): 837-847.
- [2] 闫龙美, 陈可冀, 陈斌, 等. 基于病证结合探讨心房颤动中西医诊疗康复思路 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(9): 1114-1118.
Yan L M, Chen K J, Chen B, et al. Exploring the integrated Chinese and western medical diagnosis, treatment and rehabilitation approaches for atrial fibrillation based on disease-syndrome combination [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2024, 44(9): 1114-1118.
- [3] Lai Y J, Tsai F C, Chang G J, et al. miR-181b targets semaphorin 3A to mediate TGF- β -induced endothelial-mesenchymal transition related to atrial fibrillation [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e142548.
- [4] 颜晓睿, 吴启华, 赵帅, 等. 基于“痰瘀生风”理论研究中药复方调控 TGF- β 1/Smad2/3/ α -SMA 信号通路治疗痰浊血瘀型 PAF 的机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(6): 1334-1337.
Yan X R, Wu Q H, Zhao S, et al. Based on the theory of “phlegm and blood stasis generating wind”, the mechanism of traditional Chinese medicine compound regulating TGF- β 1/Smad2/3/ α -SMA signaling pathway to improve PAF [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2023, 34(6): 1334-1337.
- [5] Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis N G. TGF- β signaling in fibrosis [J]. *Growth Factors*, 2011, 29(5): 196-202.
- [6] 马征. 基于 ERK1/2 与 TGF- β 1/Smad3 通路研究参连复脉颗粒干预高血压心房重构及房颤易感性机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
Ma Z. Mechanism of Shenlian Fumai Granule in intervening hypertensive atrial remodeling and atrial fibrillation susceptibility based on ERK1/2 and TGF- β 1/Smad3 pathways [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [7] Ding H, Chen J J, Qin J P, et al. TGF- β -induced α -SMA expression is mediated by C/EBP β acetylation in human alveolar epithelial cells [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 22.
- [8] Weber K T, Brilla C G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Circulation*, 1991, 83(6): 1849-1865.
- [9] Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. A review of the molecular mechanisms underlying cardiac fibrosis and atrial fibrillation [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4430.
- [10] 张道良, 邹广琛, 周立, 等. 血清 TGF- β 1 和 CTGF 水平对长程持续性房颤术后复发的预测价值 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2018, 18(5): 2606-2608.
Zhang D L, Zou G C, Zhou L, et al. The values of the serum levels of TGF- β 1 and CTGF for predicting rhythm outcomes in patients with long-standing atrial fibrillation undergoing catheter ablation [J]. *Mol Cardiol China*, 2018, 18(5): 2606-2608.
- [11] 徐敏, 岳峰, 宋勃, 等. 高迁移率族蛋白 B1 通过 TGF- β /Smad3 信号通路降低缺氧/复氧诱导的心肌细胞纤维化的机制 [J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37(8): 1018-1022, 1056.
Xu M, Yue F, Song B, et al. The mechanism of HMGB1 in regulating cardiomyocyte fibrosis induced by hypoxia/reoxygenation through TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Chin J Rehabil Med*, 2022, 37(8): 1018-1022, 1056.
- [12] Sacks D, Baxter B, Campbell B C V, et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(6): 612-632.
- [13] Falcón D, Galeano-Otero I, Calderón-Sánchez E, et al. TRP channels: Current perspectives in the adverse cardiac remodeling [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 159.
- [14] Dridi H, Kushnir A, Zalk R, et al. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: A unifying mechanism and therapeutic target [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(11): 732-747.

- [15] Du J Y, Xie J, Zhang Z, et al. TRPM7-mediated Ca^{2+} signals confer fibrogenesis in human atrial fibrillation [J]. *Circ Res*, 2010, 106(5): 992-1003.
- [16] Yue L X, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(4): 744-753.
- [17] Duan J J, Li Z L, Li J, et al. Structure of the mammalian TRPM7, a magnesium channel required during embryonic development [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, doi: 10.1073/pnas.1810719115.
- [18] Besio R, Contento B M, Garibaldi N, et al. CaMKII inhibition due to TRIC-B loss-of-function dysregulates SMAD signaling in osteogenesis imperfecta [J]. *Matrix Biol*, 2023, 120: 43-59.
- [19] Tao S L, Jia M M, Qiu T. Expression and role of CaMKII and Cx43 in a rat model of post-stroke depression [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 2153-2159.
- [20] Liu Z N, Sheng J T, Peng G Y, et al. TGF- β 1 regulation of P-JNK and L-type calcium channel Cav1.2 in cortical neurons [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(3): 374-384.
- [21] Chen F L, Lyu L, Xing C Y, et al. The pivotal role of TGF- β /Smad pathway in fibrosis pathogenesis and treatment [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1649179.
- [22] 杨曼, 赵兴安, 葛芸娜, 等. 基于综合生物信息分析鉴定心房颤动相关炎症基因及其与免疫细胞浸润的关联 [J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(3): 18-29.
- Yang M, Zhao X A, Ge Y N, et al. Identification of atrial fibrillation-related inflammatory genes and their association with immune cell infiltration based on comprehensive bioinformatic analysis [J]. *J Kunming Med Univ*, 2024, 45(3): 18-29.
- [23] 李倩, 孙超峰. 心房颤动发病机制的相关研究进展 [J]. *心脏杂志*, 2024, 36(2): 224-229.
- Li Q, Sun C F. Advances in research related to pathogenesis of atrial fibrillation [J]. *Chin Heart J*, 2024, 36(2): 224-229.
- [24] 王宇立, 徐桂冬. 炎症-免疫失衡驱动心房颤动: 从分子机制到精准治疗突破 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2025, 32(7): 1500-1505.
- Wang Y L, Xu G D. Inflammation-immune imbalance drives atrial fibrillation: From molecular mechanisms to clinical breakthroughs in precision therapy [J]. *Labeled Immunoass Clin Med*, 2025, 32(7): 1500-1505.
- [25] Zhou M M, Xu Y K, Zhang L L, et al. Comprehensive bioinformatics analysis of hub genes in ischemic heart failure and atrial fibrillation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1499065.
- [26] 黄观明, 王菁菁, 楚扬, 等. 从“线粒体功能障碍-氧化应激”探析“气火失衡”论治心房颤动 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(9): 1716-1722.
- Huang G M, Wang J J, Chu Y, et al. Exploring the treatment of atrial fibrillation from the perspective of “qi and fire imbalance” based on “mitochondrial dysfunction-oxidative stress” [J]. *J Tradit Chin Med Univ Hunan*, 2025, 45(9): 1716-1722.
- [27] Samarakoon R, Overstreet J M, Higgins P J. TGF- β signaling in tissue fibrosis: Redox controls, target genes and therapeutic opportunities [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(1): 264-268.
- [28] Yeh Y H, Kuo C T, Chang G J, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 mediates the differential responsiveness of atrial versus ventricular fibroblasts to transforming growth factor- β [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(4): 790-798.
- [29] 李开杨, 吴小梅, 黄敬, 等. 天然产物调控 TGF- β 1/Smad 通路治疗肝纤维化研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(10): 1320-1331.
- Li K Y, Wu X M, Huang J, et al. Progress of research into natural products that regulate TGF- β 1/Smad pathway for the treatment of hepatic fibrosis [J]. *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2024, 32(10): 1320-1331.
- [30] 陈海华, 周贤龙, 施余露, 等. p38 MAPK 和 JNK 信号通道在 TGF- β 1 诱导的肺泡上皮细胞上皮-间质转化中的意义 [J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(20): 1544-1550.
- Chen H H, Zhou X L, Shi Y L, et al. Roles of p38 MAPK and JNK in TGF- β 1-induced alveolar epithelial to mesenchymal transition [J]. *Int J Respir*, 2014, 34(20): 1544-1550.
- [31] 李佳睿, 雷根平, 董盛, 等. 慢性肾脏病肾纤维化发病机制的研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(8): 1148-1153.
- Li J R, Lei G P, Dong S, et al. Research progress on the pathogenesis of renal fibrosis in chronic kidney disease [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2022, 31(8): 1148-1153.
- [32] Li Q, Zhang D X, Wang Y B, et al. miR-21/Smad 7 signaling determines TGF- β 1-induced CAF formation [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2038.
- [33] Liu G, Friggeri A, Yang Y P, et al. miR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8): 1589-1597.
- [34] Qin W, Chung A C K, Huang X R, et al. TGF- β /Smad3 signaling promotes renal fibrosis by inhibiting miR-29 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(8): 1462-1474.
- [35] Maurer B, Stanczyk J, Jüngel A, et al. microRNA-29, a key

- regulator of collagen expression in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(6): 1733-1743.
- [36] 刘依, 尹玉洁, 李真, 等. 内皮间质转分化在器官纤维化中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(6): 1014-1019.
Liu Y, Yin Y J, Li Z, et al. Research progress of endothelial-mesenchymal transdifferentiation in fibrotic diseases [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(6): 1014-1019.
- [37] 和振杰, 时晓迟, 赵英强. 基于虚、痰、瘀、毒理论浅析射血分数保留的心力衰竭炎症状态与中医药干预策略 [J]. *天津中医药大学学报*, 2024, 43(7): 637-649.
He Z J, Shi X C, Zhao Y Q. Inflammatory state of heart failure with preserved ejection fraction and intervention strategies of traditional Chinese medicine based on “deficiency, phlegm, blood stasis and toxin” theory [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*, 2024, 43(7): 637-649.
- [38] Gramley F, Lorenzen J, Koellensperger E, et al. Atrial fibrosis and atrial fibrillation: The role of the TGF- β 1 signaling pathway [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 143(3): 405-413.
- [39] Zhang M X, Wang H C, Wang X W, et al. MG53/CAV1 regulates transforming growth factor- β 1 signaling-induced atrial fibrosis in atrial fibrillation [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(20): 2734-2744.
- [40] 王健, 全瑛, 吉健华, 等. TGF- β 1 通过抑制 HIF-1 α 减少风湿性心脏病心肌细胞胶原合成 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(34): 6634-6636, 6617.
Wang J, Quan Y, Ji J H, et al. Transforming growth factor beta 1 inhibits the collagen synthesis of rheumatic cardiomyocytes by reducing hypoxia inducible factor-1 alpha [J]. *Prog Mod Biomed*, 2014, 14(34): 6634-6636, 6617.
- [41] 王世强. TGF- β 1/Smad 信号通路在运动性心肌纤维化发生中的作用研究 [D]. 上海: 上海体育学院, 2016.
Wang S Q. Research on the role of TGF- β 1/Smad signaling pathway in exercise-induced myocardial fibrosis [D]. Shanghai: Shanghai University of Sport, 2016.
- [42] Peng L, Xu T, Fan X, et al. Polystyrene nanoplastics exacerbate lipopolysaccharide-induced myocardial fibrosis and autophagy in mice via ROS/TGF- β 1/Smad [J]. *Toxicology*, 2022, 480: 153338.
- [43] 潘林琴, 邓向亮, 罗云霞. 缺血性中风动物模型的中西医机制与整合转化研究进展 [J/OL]. *实验动物与比较医学*, 1-20. [2025-12-17]. <https://link.cnki.net/urlid/31.1954.Q.20251118.1449.002>.
Pan L Q, Deng X L, Luo Y X. Advances in mechanistic and integrative translational research on ischemic stroke animal models: bridging western medicine and traditional Chinese medicine [J/OL]. *Exp Anim Comp Med*, 1-20. [2025-12-17]. <https://link.cnki.net/urlid/31.1954.Q.20251118.1449.002>.
- [44] Zhou W W, Dai C, Liu W Z, et al. *Gentianella acuta* improves TAC-induced cardiac remodelling by regulating the Notch and PI3K/Akt/FOXO1/3 pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113564.
- [45] 黄一婷, 曾建斌. 中医药治疗快速性心律失常作用机制研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2025, 34(3): 556-559.
Huang Y T, Zeng J B. Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine in treating tachyarrhythmia [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2025, 34(3): 556-559.
- [46] 戴友平, 李七一, 张曙光, 等. 苦参碱对房颤犬心房胶原合成及 TNF- α 、TGF- β 1 和 CTGF 的影响 [J/OL]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(24): 11455-11458.
Dai Y P, Li Q Y, Zhang S G, et al. Effects of matrine on collagen proliferation and TNF- α , TGF- β 1 and CTGF in atrial tissues of dogs with persistent atrial fibrillation [J/OL]. *Chin J Clin Electron Ed*, 2013, 7(24): 11455-11458.
- [47] 占成业, 周代星, 唐锦辉. 丹参酮II_A 对心脏成纤维细胞转化生长因子 β 1/Smads 信号通路的作用 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(37): 7021-7025.
Zhan C Y, Zhou D X, Tang J H. Effects of tanshinone II_A on transforming growth factor beta 1/Smads signaling pathway in cardiac fibroblasts [J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2010, 14(37): 7021-7025.
- [48] 陈艳芬. 黄芪散对糖尿病心肌病变的干预作用及其机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.
Chen Y F. The Intervention effect and mechanism of Huangqisan on diabetic cardiomyopathy [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2009.
- [49] 高晨盈, 王俊逸, 罗云梅, 等. 人参皂苷 Re 对球囊损伤大鼠血管内膜增殖及 TGF- β 1/Smads 信号通路的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(1): 143-148.
Gao C Y, Wang J Y, Luo Y M, et al. Effects of ginsenoside Re on vascular intimal proliferation in balloon-injured rats via regulation of TGF- β 1/Smads signaling pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48(1): 143-148.
- [50] 李雪. 三七三醇皂苷对急性心肌梗死诱导的心肌纤维化模型大鼠的作用及机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023. Li X. Research of the effect and mechanism of Panaxatriol saponin on myocardial fibrosis induced by acute myocardial infarction in rats [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [51] 张莉, 汪莲开, 陈世健, 等. 参松养心胶囊对糖尿病大鼠心房重构及心律失常的影响 [J]. *中成药*, 2015, 37(12): 2573-2578.

- Zhang L, Wang L K, Chen S J, et al. Effects of Shensong Yangxin Capsules on atrial remodeling and arrhythmia in rat with diabetes mellitus [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2015, 37(12): 2573-2578.
- [52] Ma J, Yin C X, Ma S Y, et al. Shensong Yangxin Capsule reduces atrial fibrillation susceptibility by inhibiting atrial fibrosis in rats with post-myocardial infarction heart failure [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3407-3418.
- [53] 向家培, 赵劲波, 王勇, 等. 参松养心胶囊对心肌梗死模型小鼠心脏重构的影响 [J]. *医药导报*, 2016, 35(6): 588-591, 592.
- Xiang J P, Zhao J B, Wang Y, et al. Effect of Shensong Yangxin Capsule on cardiac remodelling of myocardial infarction mouse model [J]. *Her Med*, 2016, 35(6): 588-591, 592.
- [54] Shen N N, Li X G, Zhou T, et al. Shensong Yangxin Capsule prevents diabetic myocardial fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 157: 161-170.
- [55] Chen Y F, Wang L D, Li Y Y, et al. Efficacy and safety of Shensong Yangxin Capsules for persistent atrial fibrillation: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1620340.
- [56] 李彦川, 刘育英, 陈媛媛, 等. 芪参益气滴丸后给药对心肌肥厚大鼠心肌纤维化的阻断作用 [J]. *微循环学杂志*, 2010, 20(2): 67.
- Li Y C, Liu Y Y, Chen Y Y, et al. Blocking effect of Qishen Yiqi Dropping Pills on myocardial fibrosis in rats with myocardial hypertrophy [J]. *Chin J Microcirc*, 2010, 20(2): 67.
- [57] 冯利民, 杜武勋, 朱明丹, 等. 芪参益气滴丸对急性心肌梗塞胶原修复的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(12): 3080-3082.
- Feng L M, Du W X, Zhu M D, et al. Experimental study on the effect of Qishen Yiqi Dropping Pills on collagen repair in acute myocardial infarction [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2010, 21(12): 3080-3082.
- [58] 王峰蕾, 赵阳阳, 于金玲, 等. 芪蒴强心胶囊对心力衰竭小鼠心肌内皮间充质作用及机制研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(22): 2789-2794.
- Wang F L, Zhao Y Y, Yu J L, et al. Effect and mechanism of Qipi Qiangxin Capsule on myocardial endothelial mesenchymal in heart failure mice [J]. *Int J Lab Med*, 2024, 45(22): 2789-2794.
- [59] Sayed D, He M Z, Hong C, et al. microRNA-21 is a downstream effector of AKT that mediates its antiapoptotic effects via suppression of Fas ligand [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(26): 20281-20290.
- [60] 娜几娜·吾格提, 艾力曼·马合木提, 王坤, 等. 炙甘草汤减缓兔右心房颤所致心肌纤维化作用 [J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(11): 1754-1758.
- Najina·Wugeti, Ailiman·Mahemuti, Wang K, et al. Study the effection of Zhigancao Decoction on reducing myocardial fibrosis in right atrial fibrillation New Zealand rabbits [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2014, 18(11): 1754-1758.
- [61] 秦瑜. 基于 NOX2-ROS-TGF- β 信号通路探讨炙甘草汤干预阵发性心房颤动作用及机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2025.
- Qin Y. Study on the effect and mechanism of Honey-Fried Licorice Decoction on paroxysmal atrial fibrillation via regulating the NOX2-ROS-TGF- β pathway [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2025.
- [62] 谢冰昕, 李树斌, 马丽华, 等. 炙甘草汤加减方治疗心房颤动随机对照试验的 Meta 分析 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(9): 2219-2222.
- Xie B X, Li S B, Ma L H, et al. Randomized controlled trials of liquorice root decoction in treatment of atrial fibrillation: A Meta-analysis [J]. *World Chin Med*, 2017, 12(9): 2219-2222.

[责任编辑 刘东博]