【临床研究】

基于转化生长因子 -β/Smads 信号通路探讨稳心颗粒对阵发性心房颤动患者的影响

杜美玲，王晓元，李会贤，李飞星，张爱爱，李方江
（河北北方学院附属第一医院心血管内科，河北张家口 075061）

摘要：目的 探讨中药稳心颗粒对阵发性心房颤动（paroxysmal atrial fibrillation，PAF）患者及转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β/Smads 信号通路的影响。**方法** 自 2020 年 1 月至 2021 年 1 月，回顾性收集我院收治的 PAF 患者 112 例，根据治疗方法将患者分为治疗组（n = 52）和对照组（n = 60），两组均给予常规治疗，治疗组在此基础上给予稳心颗粒口服。观察两组疗效和 TGF-β/Smads 信号通路变化。**结果** 治疗后，与对照组比较，治疗组心房颤动发作次数显著降低［（1.35±0.32）次 / 周 *vs*（1.76±0.40）次 / 周，P < 0.001］；心房颤动持续时间显著缩短［（0.57±0.21）h/ 周 *vs*（0.83±0.36）h/ 周，P < 0.05］；静息心室率显著降低［（81.49±7.27）次 /min *vs*（85.84±6.21）次 /min，P = 0.001］；P 波最大时限显著降低［（108.12±8.21）ms *vs*（114.48±9.02）ms，P < 0.001］；P 波离散度显著降低［（36.78±5.82）ms *vs*（39.84±5.58）ms，P = 0.005］。两组患者治疗前血清 TGF-β_1、p-Smad2 及 p-Smad3 水平比较，差异无统计学意义（P > 0.05）。治疗后，与对照组比较，治疗组血清 TGF-β_1、p-Smad2 及 p-Smad3 水平均显著降低（P < 0.05）。**结论** 稳心颗粒可以改善 PAF 患者预后，其机制可能是通过抑制 TGF-β/Smads 信号通路。

关键词：阵发性心房颤动；转化生长因子 -β；Smads；稳心颗粒
中图分类号：R286；R541.7+5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）02-0149-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.02.008

Exploration of the effect of Wenxin granule on patients with paroxysmal atrial fibrillation based on transforming growth factor-β/Smads signaling pathway

DU Meiling, WANG Xiaoyuan, LI Huixian, LI Feixing, ZHANG Aiai, LI Fangjiang
（*Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075061, Hebei Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of Wenxin granule on patients with paroxysmal atrial fibrillation（PAF）and transforming growth factor（TGF）-β/Smads signaling pathway. ***Methods*** A total of 112 patients with PAF treated in our hospital from January 2020 to January 2021 were retrospectively collected. The patients were divided into treatment group（n=52）and control group（n=60）according to the treatment methods. The patients in both groups were given conventional therapy, and the treatment group was given Wenxin granule orally on this basis. The curative effect and the change of TGF-β/Smads signaling pathway of the two groups were observed. ***Results*** After treatment, compared with the control group, the number of episodes of atrial fibrillation in the treatment group decreased significantly［（1.35±0.32）times/week *vs*（1.76±0.40）times/week, P<0.001］. The duration of atrial fibrillation was significantly shortened［（0.57±0.21）h/wee *vs*（0.83±0.36）h/week, P<0.05］. The resting ventricular rate decreased significantly［（81.49±7.27）beats/min *vs*

收稿日期：2022-08-05
作者简介：杜美玲，主治医师，研究方向：心血管内科常见病诊疗。
基金项目：河北省卫生厅科研基金项目（20170799）；张家口市科学技术研究与发展计划项目（1711041H）

(85.84±6.21) beats/min, P=0.001]. The maximum time limit of P wave decreased significantly[(108.12±8.21) ms *vs* (114.48±9.02) ms, P<0.001]. The P-wave dispersion decreased significantly[(36.78±5.82) ms *vs* (39.84±5.58) ms, P=0.005]. There was no significant difference in serum TGF-β_1, p-Smad2 and p-Smad3 between the two groups before treatment(P>0.05). After treatment, compared with the control group, TGF- β_1, P-Smad2 and P-Smad3 in the treatment group decreased significantly(P<0.05). ***Conclusion*** Wenxin granule can improve the prognosis of PAF patients, possibly by inhibiting TGF-β/Smads signaling pathway.

Key words: paroxysmal atrial fibrillation; transforming growth factor-β; Smads; Wenxin granule

近年来，随着我国人口的老龄化愈发严重，阵发性心房颤动（paroxysmal atrial fibrillation，PAF）发病率明显增高。PAF是心房颤动的常见类型，主要症状包括心悸、胸闷、头晕及乏力等，严重可致死亡[1]。PAF主要治疗方法是药物治疗，严重者可手术治疗，但复发率高[2]。中成药稳心颗粒具有活血化瘀的功效。研究显示，稳心颗粒对PAF患者具有一定疗效，可减少PAF患者心房颤动发作次数并缩短发作时间[3]。但目前相关研究尚不足，尤其是尚未明确稳心颗粒对PAF患者的作用机制。心肌纤维化是导致心房颤动的主要原因[4—5]。转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β已被证实与心肌纤维化明显相关，其水平异常是导致心肌纤维化的主要原因[6]。

本研究基于TGF-β/Smads信号通路探讨中成药稳心颗粒对PAF患者的影响，进一步明确稳心颗粒对PAF的治疗价值，同时明确其机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2020年1月至2021年1月河北北方学院附属第一医院心血管内科收治的PAF患者112例。样本量的计算公式：$n = Z^2 \times \sigma^2 / d^2$，其中$Z$为置信区间、$n$为样本容量、$d$为抽样误差范围、$\sigma$取0.5，最后确定样本量为112。纳入标准：①PAF[7]。②发作持续时间＜48 h，7 d内可自行转复为窦性心律。③中医证型符合气阴两虚证[8]。④年龄18～80岁。⑤临床病历资料齐全。⑥每年发作次数＞4次。排除标准：①不配合治疗。②合并其他心脏病。③急性心力衰竭。④慢性心功能不全。⑤肝肾功能不全。⑥恶性肿瘤。⑦甲状腺功能亢进。⑧病情需要立即转复。⑨3个月内有心血管疾病相关药物使用史。本研究获我院伦理委员会批准（2022-01-165）。

1.2 分组及治疗方法

根据治疗方案将患者分为治疗组（n = 52）和对照组（n = 60）。根据《心房颤动：目前的认识和治疗建议（2021）》[7]，两组患者均给予常规治疗。据CHA2DS2-VASc评分确定是否给予抗凝治疗，血脂异常者给予降脂治疗，合并高血压者给予正规口服降压药物治疗，合并糖尿病（diabetes mellitus，DM）者给予降糖治疗。所有患者病情均无需给予射频消融术、胺碘酮等特殊治疗。治疗组在此基础上（无论当天心房颤动发作与否）给予稳心颗粒口服（9 g/袋，山东步长制药股份有限公司，14000003072），一日3次，每次9 g。总治疗周期为8周。

1.3 观察指标

主要结局指标：治疗前后行24 h动态心电图检查，记录患者治疗前后心房颤动次数。次要结局指标：治疗前后行24 h动态心电图检查，记录心房颤动持续时间、静息心室率、P波最大时限及P波离散度。于治疗前后清晨空腹条件下抽取患者肘静脉血5 ml，离心后留取上层血清，应双抗体夹心法测定血清TGF-β_1、p-Smad2及p-Smad3水平；同时统计恶心、头晕及头痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

应用SPSS26.0进行统计学处理。经检验，本研究中计量资料均符合正态分布，以($\bar{x}\pm s$)表示，用独立样本t检验分析两组计量资料差异；两组患者计数资料采用n(%)表示，用χ^2检验分析两组差异。

以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

比较两组患者年龄、性别、病程、高血压病、DM 及高脂血症，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组心房颤动发作次数和心房颤动持续时间比较

治疗前，比较两组心房颤动发作次数和心房颤动持续时间，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组心房颤动发作次数均较治疗前减少，心房颤动持续时间均较治疗前缩短，差异均有统计学意义（$P < 0.001$）；组间比较显示，治疗组心房颤动发作次数少于对照组，心房颤动持续时间短于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 两组治疗前后心房颤动发作次数和心房颤动持续时间比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of the number of atrial fibrillation attacks and the duration of atrial fibrillation between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标		治疗组（n=52）	对照组（n=60）	t值	P值
心房颤动发作次数/次·周$^{-1}$	治疗前	3.69±0.54	3.82±0.62	1.116	0.267
	治疗后	1.40±0.50	1.68±0.47	3.064	0.003
	差值	−2.29±0.75	−2.13±0.72	1.112	0.268
	t值	30.000	24.086	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
心房颤动持续时间/h·周$^{-1}$	治疗前	2.21±0.53	2.18±0.49	0.316	0.752
	治疗后	0.57±0.21	0.83±0.36	4.573	<0.001
	差值	−1.64±0.53	−1.35±0.60	2.689	0.008
	t值	20.745	17.198	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–

2.3 两组静息心室率、P 波最大时限及 P 波离散度比较

治疗前，比较两组静息心室率、P 波最大时限及 P 波离散度，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组患者静息心室率、P 波最大时限及 P 波离散度均较治疗前降低，差异均有统计学意义（$P < 0.001$）；组间比较显示，治疗组患者静息心室率、P 波最大时限及 P 波离散度均低于对照组，差异均有统计学意义（$P < 0.001$ 或 $P = 0.005$），见表 3。

表 3 两组治疗前后静息心室率、P 波最大时限、P 波离散度比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of resting ventricular rate, maximum time limit of P wave and P wave dispersion between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

指标		治疗组（n=52）	对照组（n=60）	t值	P值
静息心室率/次·min^{-1}	治疗前	107.38±9.84	106.73±9.12	0.363	0.718
	治疗后	81.49±7.27	85.84±6.21	3.415	0.001
	t值	15.260	10.845	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
P波最大时限/ms	治疗前	120.58±12.49	121.03±13.02	0.186	0.853
	治疗后	108.12±8.21	114.48±9.02	3.879	<0.001
	t值	12.745	7.475	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
P波离散度/ms	治疗前	44.28±6.64	44.89±7.02	0.470	0.639
	治疗后	36.78±5.82	39.84±5.58	2.837	0.005
	t值	9.254	5.385	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–

2.4 两组血清 TGF-β_1、p-Smad2 及 p-Smad3 水平比较

治疗前，比较两组患者血清 TGF-β_1、p-Smad2 及 p-Smad3 水平，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	年龄/岁	男性/n(%)	病程/个月	高血压病/n(%)	DM/n(%)	高脂血症/n(%)
治疗组（n=52）	62.46±6.35	38(73.08)	29.85±5.35	34(65.38)	21(40.38)	40(76.92)
对照组（n=60）	62.88±6.21	43(71.67)	30.84±6.02	39(65.00)	24(40.00)	45(75.00)
t/χ^2值	0.355	0.028	0.914	0.002	0.002	0.056
P值	0.724	0.868	0.363	0.966	0.967	0.812

治疗后，两组患者血清 TGF-β_1、p-Smad2 及 p-Smad3 水平均较治疗前降低，差异均有统计学意义（$P<0.001$）；组间比较显示，治疗组血清 TGF-β_1、p-Smad2 及 p-Smad3 水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.001$ 或 $P=0.001$），见表 4。

表 4 两组血清 TGF-β_1、p-Smad2 及 p-Smad3 水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：pg/ml）

Table 4 Comparison of serum TGF-β_1, p-Smad2 and p-Smad3 between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$, unit: pg/ml）

指标		治疗组（n=52）	对照组（n=60）	t值	P值
TGF-β_1	治疗前	16.48±3.82	15.98±4.02	0.672	0.503
	治疗后	8.39±2.48	11.48±3.02	5.861	<0.001
	t值	8.475	5.493	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
p-Smad2	治疗前	9.47±3.82	9.92±3.12	0.686	0.494
	治疗后	4.58±1.88	6.12±1.60	4.684	<0.001
	t值	9.723	6.234	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
p-Smad3	治疗前	13.22±4.02	12.89±3.92	0.439	0.661
	治疗后	6.84±1.92	8.02±1.87	3.289	0.001
	t值	10.475	7.232	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–

2.5 两组不良反应比较

比较两组治疗期间恶心、头晕及头痛等不良反应，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3 讨论

本研究基于 TGF-β/Smads 信号通路探讨中成药稳心颗粒对 PAF 患者的影响。结果显示，稳心颗粒可显著减少 PAF 患者心房颤动发作次数，缩短心房颤动持续时间，降低静息心室率、P 波最大时限及 P 波离散度，同时还可显著降低血清 TGF-β_1、p-Smad2 及 p-Smad3 水平。

P 波最大时限、P 波离散度增加表明心房内部存在依从性、非均质性电活动，是一种病理状态，其值降低表明心房颤动症状改善。TGF-β 具有众多生物学功能，包括促进细胞增殖、分化、凋亡及调节免疫等，其与组织的纤维化密切相关。TGF-β_1 是 TGF-β 家族的一员，占比高、分布广、活性强。Smad 则是 Mad 和 Sma 蛋白及其类似物的统称，是 TGF-β/Smads 信号通路的重要底物。现有研究已证实 TGF-β/Smads 信号通路可以促进组织器官的纤维化[9]。TGF-β/Smads 信号通路可以刺激心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞分化，增加胶原蛋白分泌，促心肌纤维化[10—11]。抑制 TGF-β/Smads 信号通路则可延缓心肌纤维化的发展进程。而心肌纤维化是心房颤动发生的主要机制[12—14]，故抑制 TGF-β/Smads 信号通路有利于改善心房颤动患者的预后。

稳心颗粒中含有党参、黄精、三七及琥珀等成分。其成分中的党参可增强患者免疫力，通过降低血压、增强造血功能减轻患者心脏负荷；黄精滋阴益气，对心肌纤维化具有一定改善作用；三七可以增强心肌供血、增加血管弹性并扩张冠状动脉，对心血管疾病患者具有较好疗效；琥珀可以镇静、利尿、活血，能降低患者心脏后负荷，其镇静作用也有利于减少 PAF 患者心房颤动的发作次数和发作持续时间。研究显示，稳心颗粒可显著提升高血压合并 PAF 患者临床疗效，改善患者预后[15]，对老年 PAF 患者亦有较好疗效[16]，且能改善 PAF 患者心功能，降低 N 端脑钠肽前体水平[17]。稳心颗粒对合并慢性心力衰竭的 PAF 患者亦有明显疗效[18—19]。这说明稳心颗粒可以显著改善 PAF 患者症状。此外，本研究还探讨了稳心颗粒对 TGF-β/Smads 信号通路的影响，结果显示，稳心颗粒可以抑制 TGF-β/Smads 信号通路，表明稳心颗粒可能是通过抑制 TGF-β/Smads 信号通路，延缓心肌纤维化的发展进程，进而改善 PAF 患者的预后。

本研究存在不足之处。本文为回顾性临床研究，未能观察心肌纤维化的直接指标，仅收集到心肌纤维化的相关炎症指标，且随访时间较短，需在今后进一步完善。

4 结论

稳心颗粒可以改善 PAF 患者预后，其机制可能是通过抑制转化生长因子 β/Smads 信号通路。

参考文献：

[1] Mugnai G, Paparella G, Overeinder I, *et al*. Long-term clinical outcomes after single freeze cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a 5-year follow-up[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2021, 61(1): 87-93.

[2] Gong KZ, Yan QD, Huang RD, *et al*. The impact of echocardiographic parameter ratio of E/E' on the late recurrence paroxysmal atrial fibrillation in patients accepted radiofrequency catheter ablation: a retrospective clinical study[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(17): e19897.

[3] 李平平, 乔会侠, 李耀辉. 稳心颗粒联合胺碘酮治疗阵发性房颤气阴两虚证的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(35): 152-154.

[4] He D, Ruan ZB, Song GX, *et al*. MiR-15a-5p regulates myocardial fibrosis in atrial fibrillation by targeting Smad7[J]. PeerJ, 2021, 9: e12686.

[5] Yue H, Zhao X, Liang W, *et al*. Curcumin, novel application in reversing myocardial fibrosis in the treatment for atrial fibrillation from the perspective of transcriptomics in rat model[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 146: 112522.

[6] Wang Y, Yu K, Zhao C, *et al*. Follistatin attenuates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy via the TGF-β-Smad3 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 683335.

[7] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议(2021)[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15-88.

[8] 石晶晶, 石树青, 胡元会, 等. 心房颤动气阴两虚证的相关文献计量学分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4023-4026.

[9] Xue LX, Xu ZH, Wang JQ, *et al*. Activin A/Smads signaling pathway negatively regulates oxygen glucose deprivation-induced autophagy via suppression of JNK and p38 MAPK pathways in neuronal PC12 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 480(3): 355-361.

[10] 兰蓓蓓, 王娟娟, 邵联波, 等. 间充质干细胞来源的外泌体通过TGF-β_1/Smad2/3信号通路抑制高糖诱导的成纤维细胞转分化[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(7): 916-925.

[11] Yu B, Li W, Al F, *et al*. MicroRNA-33a deficiency inhibits proliferation and fibrosis through inactivation of TGF-β/Smad pathway in human cardiac fibroblasts[J]. Pharmazie, 2017, 72(8): 456-460.

[12] Yao L, Zhou B, You L, *et al*. LncRNA MIAT/miR-133a-3p axis regulates atrial fibrillation and atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(4): 2605-2617.

[13] Kidoh M, Oda S, Takashio S, *et al*. Assessment of diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation using cardiac CT-derived myocardial extracellular volume fraction[J]. J Am Coll Cardiol Clin Electrophysiol, 2020, 6(12): 1573-1575.

[14] Callegari S, Macchi E, Monaco R, *et al*. Clinicopathological bird's-eye view of left atrial myocardial fibrosis in 121 patients with persistent atrial fibrillation: developing architecture and main cellular players[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2020, 13(7): e007588.

[15] 黄铮. 稳心颗粒联合缬沙坦治疗高血压合并阵发性房颤的疗效分析[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(22): 9-10.

[16] 姜威锋, 宋俊钢, 张祎琳. 稳心颗粒联合决奈达隆治疗老年阵发性房颤的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(10): 2023-2027.

[17] 刘洪恩. 稳心颗粒联合阿托伐他汀治疗阵发性房颤的效果及对心功能、血清NT-proBNP水平的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(3): 30-32.

[18] 张超, 郝晓慧, 张祖峰, 等. 稳心颗粒联合厄贝沙坦治疗老年慢性心衰伴阵发性房颤患者的临床研究[J]. 内科, 2019, 14(6): 658-660.

[19] 杨利勇, 钟小明, 邱中芳. 稳心颗粒治疗慢性心衰合并阵发性房颤的疗效观察[J]. 江西医药, 2019, 54(9): 1063-1064.

(编辑：王　佳)