

中药干预TGF- β /Smads通路治疗心肌纤维化的研究现状

张 灵^{1*}, 杨蓝蓝¹, 何昱飞¹, 付德智¹, 谭 炜^{2#}

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院心血管内科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月17日; 发布日期: 2025年3月27日

摘 要

临床上中药治疗心血管疾病疗效显著, 心肌纤维化作为心血管疾病的重要病理基础, 对患者生存质量及结局有着重要影响, 目前中药干预治疗心肌纤维化机制治疗心血管疾病的研究颇多, 其中TGF- β /Smads通路是重要的机制点之一, 故而本文总结近年来中药调节TGF- β /Smads通路干预心肌纤维化治疗的相关研究成果进行总结。

关键词

TGF- β /Smads, 心肌纤维化, 中药

Research Status of Traditional Chinese Medicine Intervention on TGF- β /Smads Pathway in the Treatment of Myocardial Fibrosis

Ling Zhang^{1*}, Lanlan Yang¹, Yufei He¹, Dezhi Fu¹, Wei Tan^{2#}

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Nanning

²Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Nanning

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 17th, 2025; published: Mar. 27th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张灵, 杨蓝蓝, 何昱飞, 付德智, 谭炜. 中药干预TGF- β /Smads通路治疗心肌纤维化的研究现状[J]. 中医学, 2025, 14(3): 1178-1184. DOI: 10.12677/tcm.2025.143176

Abstract

Myocardial fibrosis, as an important pathological basis of cardiovascular disease, has an important impact on the quality of life and outcome of patients. At present, there are many studies on the mechanism of myocardial fibrosis and cardiovascular disease treated by traditional Chinese medicine, among which TGF- β /Smads pathway is one of the important mechanisms. Therefore, this article summarizes the related research results of traditional Chinese medicine regulating TGF- β /Smads pathway in the treatment of myocardial fibrosis in recent years.

Keywords

TGF- β /Smads, Myocardial Fibrosis, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心肌纤维化(Myocardial fibrosis, MF)存在于多种心血管疾病(Cardiovascular diseases, CVD)中, 如心肌梗死(Myocardial infarction, MI)、心力衰竭(Heart failure, HF)、遗传性心肌病、高血压性心肌病、糖尿病性心肌病等, 同时也是这些心血管疾病进展的重要病理基础, 严重时会导致恶性心律失常, 甚至心源性猝死。目前关于 MF 的发病机制及治疗靶点尚不明确, 现有的研究认为 MF 的发病机制与 TGF- β /Smads 通路、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的异常激活、炎症反应及细胞自噬、凋亡等相关, 临床上多以肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、他汀类、 β 阻滞剂等缓解心肌纤维化的进展[1]。中药治病有多成分、多途径、多靶点等优势, 现有相关研究表明, 其中关于中药调节 TGF- β /Smads 通路改善 MF 的研究众多, 故本文从中药调节 TGF- β /Smads 信号通路治疗 MF 进行综述。

2. 心肌纤维化概述

心肌由三个实现有效收缩的重要成分组成包括: 心肌细胞、毛细血管和细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)三个部分, 其中 ECM 由不同的胶原纤维类型组成并提供结构完整性, 是发生心肌纤维化最重要的部位, 因此纤维化也被定义为 ECM 蛋白在间质中过度沉积。ECM 蛋白沉积最初具有保护作用, 对伤口愈合和组织再生至关重要。然而, 过度和持续的组织损伤以及随后的 ECM 沉积中的病理性心脏重塑会导致器官结构扭曲并显著影响心脏功能。从组织病理学角度来看, 心肌纤维化可大致分为两种类型: 一种是心肌梗死(myocardial infarction, MI)后坏死心肌中形成的肉眼可见的局灶性纤维化瘢痕, 这些疤痕是在愈合过程中形成的, 并取代了缺血性和非缺血性损伤后死亡的心肌细胞, 另一种是在非缺血性心肌病或是 MI 后存活心肌中, 特点是表现为沉积在间质和血管周围区域的弥漫性胶原纤维链和带, 并以此作为心脏对多种心脏疾病和心脏以外相关疾病中存在的长期暴露生物学底物, 从而促进心脏及相关疾病的发展, 以上两种类型的纤维沉积物可以共存[2] [3]。

3. 心肌纤维化与心血管疾病

MI、高血压、糖尿病、遗传性心肌病等均会导致 MF 的发生发展。在 MI 期间, 死亡的心肌细胞会

引起局部炎症反应和炎症细胞浸润,从而导致心脏重塑甚至心力衰竭,死亡的心肌细胞被心脏成纤维细胞形成的修复性纤维化瘢痕所取代,这些瘢痕维持了心脏的完整性,但导致心室壁僵硬和心肌功能恶化[4]。在全身性高血压的动物模型中,不良心室重塑和弥漫性心肌纤维化在血压升高后开始出现,之后二者平行进展。除了压力效应外,高血压导致的炎症细胞因子、纤维化生长因子、表观遗传因子升高以及激活神经体液通路等相关途径也会导致MF的进展[5]。慢性高血糖可能上调编码转化生长因子- β 基因、促进炎症反应及氧化应激从而影响MF,许多降糖药物如利拉鲁肽、恩格列净、大格列净等能缓解MF的发展[6]。肥厚性心肌(Hypertrophic cardiomyopathy, HCM)病是一种常染色体显性遗传性状的遗传性心脏病。该病最典型的特征是左心室肥厚, HCM患者的心脏显示心肌纤维化区域,表现为细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)蛋白的过度积累, cFB激活和分化为肌成纤维细胞(Myofibroblast, MyoFB)伴胶原蛋白沉积过多是HCM中心肌纤维化发展的关键[7]。

4. TGF- β /Smads 通路与心肌纤维化

TGF- β (Transforming growth factor- β)是一种促进纤维化的典型细胞生长因子,能调节细胞生长和分化,促进细胞增殖。TGF- β 配体家族由三种亚型TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3组成,通过TGF- β 受体(RI和RII)和辅助受体(如 β -聚糖)传递信号。Smad是一种重要的细胞内蛋白分子,是TGF- β 受体的底物,参与TGF- β 信号转导系统的下游途径。TGF- β 信号通路中两个主要功能复合物(即TGF- β 受体复合物和作为TGF- β 信号传导中心介质的Smad复合物)的形成、激活和破坏是调节靶基因转录的直接靶标。这些复合物的功能障碍通常会促进癌症、纤维化、心血管和自身免疫性疾病的发生进展[8]。

研究表明TGF- β 信号转导、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、内皮素、血小板衍生生长因子、Wnt信号通路等都参与了心脏纤维化的形成[9]。其中TGF- β /Smad通路是直接诱导MF发生的经典信号通路。例如TGF- β 1在各种心血管疾病中为高表达状态,TGF- β 1可结合并激活TGFR1和TGFR2,促进Smad2/3通路磷酸化,导致下游信号通路激活并促进成纤维细胞增殖和细胞外胶原沉积[10]。

5. 中药通过 TGF- β /Smads 信号通路干预治疗心肌纤维化

在中医学中无心肌纤维化这一病名,根据其临床表现和病理学特征可归纳为“胸痹、心悸、水肿”等病范畴,属本虚标实之病症,气虚为本,瘀、血、痰为标实,故而中药治疗MF多以益气温阳、活血化瘀、利湿化痰为主要疗法。

5.1. 中药复方

5.1.1. 活血化瘀类

桃红四物汤由桃仁、红花、熟地、当归、芍药、川芎组成,有益气养血,活血化瘀之功,其干预治疗MF机制可能是通过抑制TGF- β 1诱导的原代心脏成纤维细胞增殖,降低胶原蛋白表达以及TGFR1和Smad2/3磷酸化,减轻纤维化增殖和胶原蛋白沉积带来心肌纤维化[11]。

丹参饮由丹参、砂仁以及檀香三味中药组成,具有活血祛瘀,行气止痛的功效。丹参饮干预改善了前降支(LAD)结扎大鼠的心肌组织心肌损伤,左心室射血分数和左心室缩短分数均升高,其作用机制可能是通过调节TGF- β 介导的PI3K/AKT、MAPK和Smad信号通路来减少细胞外基质组织、黏着斑ECM受体相互作用和炎症,从而减轻心肌纤维化、改善大鼠心功能[12]。

四妙勇安汤由当归、金银花、玄参甘草组成,有清热解毒、活血止痛的功效;给药后4周横主动脉收缩载体小鼠心脏射血分数明显提高,胶原蛋白I和III的蛋白质表达水平和纤维化标志物的mRNA水平也显著降低,此外,TGF- β 通路下游靶蛋白p-TAK1和p-p38在横主动脉收缩载体组小鼠心脏组

组织中表达增加,而四妙勇安汤组表达降低。因此四妙勇安汤可以通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路减少胶原蛋白合成和 TGF- β 1/TAK1/p38 通路改善心脏纤维化和心力衰竭[13]。

5.1.2. 温阳利湿类

真武汤是常用中药名方,由白术、生姜、芍药、茯苓、附子组成,具有温阳利水之功效,临床上被广泛应用治疗心力衰竭等各类心血管疾病。赵鹏[14]等人使用灭活的 A 组- β 型溶血性链球菌来诱导的大鼠风湿性心脏病模型,造模成功后连续 6 周给予实验组大鼠真武汤药液灌胃干预发现:实验组的 RHD 大鼠 TGF- β 1、p-Smad3、MMP-1 等蛋白表达较模型组均显著降低,心肌组织纤维化面积小于模型组但较药物曲美他嗪组组,表明真武汤抑制 RHD 大鼠心肌纤维化可能与调节 TGF- β 1/Smad3 信号通路相关。

苓桂气汤是由茯苓、肉桂、芍药和白术组成,有温阳利湿之功,它可能通过阻断射血分数保留的心力衰竭 HFpEF 大鼠的 TGF- β 1/Smads 通路来减轻心室 LV 重塑和舒张功能障碍,并抑制心室 LV 心肌纤维化[15]。

5.1.3. 温阳化痰类

枳实薤白桂枝汤由枳实、薤白、黄连、桂枝、瓜蒌、葛根、丹参、厚朴共同组成,能通阳散结、祛痰下气,给药 4 周后,中、高剂量组较异丙肾上腺素诱导 MF 的模型组 TGF- β 1、Smad2、Smad3 蛋白降低,这表明枳实薤白桂枝汤能调控 TGF- β 1/smads 信号通路对心肌纤维化模型大鼠的防治作用[16]。

5.1.4. 其他功效类

冠心 V 号合剂是由党参、五味子、麦冬、地黄、丹参、白芍组成,在急性心肌梗死的仓鼠心脏重塑中,冠心 V 号合剂减轻了细胞凋亡、心脏肥大和心脏重塑,改善了心脏功能。TGF- β 1 的过表达加剧了心室重塑,其机制可能通过靶向转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)并阻碍其与 Vimentin 相互作用来抑制心室重塑[17]。Nutmeg-5 是蒙古传统医学中一种古老而经典的配方,由肉豆蔻、木香、藁本、南酸枣、葶苈组成,相关研究表明它能抑制 MI 大鼠心肌细胞外基质 ECM-受体相互作用通路和 TGF- β 1/Smad2 信号传导,通过调节血浆代谢物,减轻心肌梗死大鼠心肌纤维化[18]。

5.2. 中成药

丹芪软胶囊由丹参和三七组成,扎左冠状动脉前降支建立大鼠 MI 诱导的 HF 丹参和三七取 1:1 比例,给药 4 周后 LAD 大鼠的心脏超声提示 EF 值较未给药前提高,左心房面积较给药前缩小,这说明丹芪软胶囊改善了大鼠的心脏功能,与此同时,经过丹芪软胶囊处理后显著降低了 MI 大鼠成纤维细胞分化的典型标志物 α -SMA 以及 TGF- β 1 和 p-Smad3 的表达[19]。

亨鹿益欣颗粒通过下调 TRPC6 抑制 TGF- β 1/Smad3/p38 MAPK 信号,抑制 CFs 的增殖、迁移、侵袭和转分化,从而改善糖尿病小鼠心肌纤维化[20]。灯盏生脉胶囊由麦冬、五味子、人参和灯盏细辛组成,其活性成分主要包括酚酸、类黄酮和木脂素,通过抑制 MI 大鼠心肌组织中细胞外基质(ECM)相关蛋白 LTBP2、TGF- β 和 pSmad3 的表达以及心脏成纤维细胞增殖、转化来减轻心肌纤维化[21]。

芪参颗粒由真武汤化裁而来,其主要成分为丹参素、哈巴昔、绿原酸、隐绿原酸等,通过结扎大鼠左冠状动脉诱导 HF 模型在给药 28 天后,实验组大鼠的心脏射血分数降低幅度小于模型组,心肌细胞坏死范围、细胞间质中 I 型和 III 型胶原蛋白沉积、TGF- β 1、TGF- β R1 和 p-Smad3 蛋白表达显著降低,由此芪参颗粒可能通过调节 TGF- β /Smad3 通路和 GSK-3 β 磷酸化从而抑制心脏纤维化改善心功能[22]。

芪参益气滴丸化治疗升主动脉瓣狭窄模型大鼠平均胶原蛋白体积显著降低,抑制 TGF- β 1、p-Smad3 和基质金属蛋白酶 MMP 的表达,改善压力超负荷后的心脏纤维化[23]。

鹿红益心颗粒由黄芪、黑顺片、党参、鹿角、当归、赤芍、葶苈子、炒白术、泽泻、枳实、茯苓、红

花、桂枝组成,具有益气温阳、活血化瘀的功效。李晓静等研究其对心肌纤维化作用研究中表明:给药干预阿奇霉素 DOX 诱导心衰大鼠 40 天,结果显示较模型组相比,鹿红益心颗粒干预组大鼠心肌组织 Masson 染色显示心肌纤维化面积显著减少,大鼠心肌组织的 TGF- β 1、Smad3、 α -SMA、COL- I 等蛋白及 mRNA 表达均显著降低[24]。

5.3. 中药活性成分

隐丹参酮是中药丹参的脂溶性药效成分之一,在探讨隐丹参酮改善小鼠急性心肌梗死后心室重构的相关研究中,余汇等人通过缝扎前降支血管构造 AMI 小鼠模型,连续 7 天给与隐丹参酮干预组的 AMI 小鼠心脏射血分数等心功能指标以及心肌梗死面积较模型组都明显好转, TGF- β 1 和 p-Smad3 的蛋白表达显著降低[25]。

连翘苷 B 是广东紫珠的活性成分,给药后可降低小鼠心肌细胞的 TGF- β 1 水平、 α -SMA 和胶原蛋白 III 的表达,通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路来抑制了异丙肾上腺素(ISO)诱导小鼠的心肌纤维化,较生理盐水组显著提高了心肌纤维化小鼠的射血分数[26]。

花姜酮是传统内蒙古草药羽叶丁香的活性成分,花姜酮组较模型组小鼠心脏组织中胶原蛋白 I 和 III 含量以及 TGF- β 1、p-Smad2/3 和 MMPs 的表达均显著降低。这表明花姜酮能通过 TGF- β 1/Smad 信号通路抑制结扎 LAD 诱导 MI 小鼠的心肌纤维化[27]。

人参中的人参皂甙具有缓解心肌纤维化、改善心肌缺血后心脏功能的特性,与异丙肾上腺素组相比,人参皂甙 Rg2 组小鼠 LVEDP 显著降低,病理组织染色人参皂甙 Rg2 处理显著降低了心肌缺血大鼠 TGF- β 1、p-Smad3、胶原蛋白 I 和 α -SMA 的表达[28]。

去甲乌药碱是存在于多种中草药的活性成分,最早发现于附子根中,能显著减轻横主动脉收缩(TAC)和异丙肾上腺素(ISO)诱导小鼠的心肌纤维化,其机制就包括部分通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号传导和 CFs 激活来改善病理性心脏纤维化和功能障碍[29]。

虎杖苷是中药虎杖的活性成分,王天光等探究虎杖苷影响 AMI 大鼠心肌纤维化的机制,通过结扎前降支构建大鼠 AMI 模型后持续 7 天给予虎杖苷注射液,测量相关观察指标结果显示,与模型组相比,虎杖苷干预的低、中及高三组 TGF- β 1、p-Smad2/3 和 p-ERK1/2 蛋白的表达量均下降且心肌纤维化程度有所改善,与此同时,高剂量组与阳性对照卡托普利药物组 TGF- β /Smad/ERK 信号通路相关蛋白表达量下降程度和心肌纤维化改善程度相当,因此虎杖苷影响 AMI 大鼠心肌纤维化的机制可能是通过调节 TGF- β /Smad/ERK 信号通路来实现的[30]。

6. 小结与展望

中药复方和中成药作用机制复杂且种类繁多,各中药成分之间有协同作用,各类中药活性成分也功效颇多,治疗疾病的作用机制复杂。目前中药治疗 MF 的主要以补虚为本,重点在瘀、水、痰病理因素的改善为主要治疗方针。中药调控 TGF- β /Smad 信号通路可能成为治疗 MF 新的靶点,但关于中药调控 TGF- β /Smad 信号通路治疗 MF 的研究多以动物基础研究为主,且研究质量、数量及深度有待进一步提高,因此,发挥中药治疗疾病的独特优势研究需要更多学者共同努力。

参考文献

- [1] 张婧,魏志梁,王云立,等. 心肌纤维化发病机制研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2024, 16(2): 253-256.
- [2] Ravassa, S., López, B., Treibel, T.A., San José, G., Losada-Fuentenebro, B., Tapia, L., et al. (2023) Cardiac Fibrosis in Heart Failure: Focus on Non-Invasive Diagnosis and Emerging Therapeutic Strategies. *Molecular Aspects of Medicine*, 93, Article 101194. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101194>

- [3] López, B., Ravassa, S., Moreno, M.U., José, G.S., Beaumont, J., González, A., *et al.* (2021) Diffuse Myocardial Fibrosis: Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Approaches. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 479-498. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00504-1>
- [4] Hu, S., Gao, Y., Gao, R., Wang, Y., Qu, Y., Yang, J., *et al.* (2022) The Selective STING Inhibitor H-151 Preserves Myocardial Function and Ameliorates Cardiac Fibrosis in Murine Myocardial Infarction. *International Immunopharmacology*, **107**, Article 108658. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108658>
- [5] González, A., López, B., Ravassa, S., San José, G., Latasa, I., Butler, J., *et al.* (2024) Myocardial Interstitial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Management. *Hypertension*, **81**, 218-228. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21708>
- [6] Salvador, D.B., Gamba, M.R., Gonzalez-Jaramillo, N., Gonzalez-Jaramillo, V., Raguindin, P.F.N., Minder, B., *et al.* (2022) Diabetes and Myocardial Fibrosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **15**, 796-808. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.12.008>
- [7] Schlittler, M., Pramstaller, P.P., Rossini, A. and De Bortoli, M. (2023) Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy: A Perspective from Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 14845. <https://doi.org/10.3390/ijms241914845>
- [8] Xu, P., Lin, X. and Feng, X. (2016) Posttranslational Regulation of Smads. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **8**, a022087. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022087>
- [9] Maruyama, K. and Imanaka-Yoshida, K. (2022) The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>
- [10] Moreau, J.M., Velegraki, M., Bolyard, C., Rosenblum, M.D. and Li, Z. (2022) Transforming Growth Factor- β 1 in Regulatory T Cell Biology. *Science Immunology*, **7**, eabi4613. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi4613>
- [11] Tan, Z., Jiang, X., Zhou, W., Deng, B., Cai, M., Deng, S., *et al.* (2021) Taohong Siwu Decoction Attenuates Myocardial Fibrosis by Inhibiting Fibrosis Proliferation and Collagen Deposition via TGFBR1 Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **270**, Article 113838. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113838>
- [12] Gao, X., Ni, C., Song, Y., Xie, X., Zhang, S., Chen, Y., *et al.* (2025) Dan-Shen Yin Attenuates Myocardial Fibrosis after Myocardial Infarction in Rats: Molecular Mechanism Insights by Integrated Transcriptomics and Network Pharmacology Analysis and Experimental Validation. *Journal of Ethnopharmacology*, **338**, Article 119070. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.119070>
- [13] Su, C., Wang, Q., Luo, H., Jiao, W., Tang, J., Li, L., *et al.* (2020) Si-Miao-Yong-An Decoction Attenuates Cardiac Fibrosis via Suppressing TGF- β 1 Pathway and Interfering with MMP-TIMPs Expression. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **127**, Article 110132. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110132>
- [14] 赵鹏, 王洲力, 熊鹏, 等. 基于 TGF- β 1/Smad3 信号通路探究真武汤对风湿性心脏病大鼠心肌纤维化和免疫紊乱的影响[J]. 中医药导报, 2025, 31(1): 20-26.
- [15] Shi, Y., Liu, C., Xiong, S., Yang, L., Yang, C., Qiao, W., *et al.* (2023) Ling-Gui-Qi-Hua Formula Alleviates Left Ventricular Myocardial Fibrosis in Rats with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction by Blocking the Transforming Growth Factor- β 1/Smads Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **317**, Article 116849. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116849>
- [16] 郭昊铭, 黄宇涵, 王帅哲, 等. 枳实薤白桂枝汤加味调控 TGF- β 1/smads 信号通路对心肌纤维化模型大鼠的防治作用[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(15): 3322-3326.
- [17] Liang, B., Zhang, X., Li, R. and Gu, N. (2022) Guanxin V Protects against Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction through the Interaction of TGF- β 1 and Vimentin. *Phytomedicine*, **95**, Article 153866. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153866>
- [18] Yan, T., Zhu, X., Zhang, X., Jia, X., Liu, J., Wang, X., *et al.* (2022) The Application of Proteomics and Metabolomics to Reveal the Molecular Mechanism of Nutmeg-5 in Ameliorating Cardiac Fibrosis Following Myocardial Infarction. *Phytomedicine*, **105**, Article 154382. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154382>
- [19] Ma, J., Ren, M., Li, J., Zheng, C., Chen, Q. and Ma, S. (2022) Danqi Soft Capsule Prevents Atrial Fibrillation by Ameliorating Left Atrial Remodeling through Inhibiting Cardiac Fibroblasts Differentiation and Function. *Phytomedicine*, **101**, Article 154134. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154134>
- [20] Zhang, M., Sun, X., Zhao, F., Chen, Z., Liu, M., Wang, P., *et al.* (2025) Tinglu Yixin Granule Inhibited Fibroblast-Myofibroblast Transdifferentiation to Ameliorate Myocardial Fibrosis in Diabetic Mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **337**, Article 118980. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118980>
- [21] Wang, M., Wang, M., Zhao, J., Xu, H., Xi, Y. and Yang, H. (2023) Dengzhan Shengmai Capsule Attenuates Cardiac Fibrosis in Post-Myocardial Infarction Rats by Regulating LTBP2 and TGF- β 1/Smad3 Pathway. *Phytomedicine*, **116**, Article 154849. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154849>

-
- [22] Zeng, Z., Wang, Q., Yang, X., Ren, Y., Jiao, S., Zhu, Q., *et al.* (2019) Qishen Granule Attenuates Cardiac Fibrosis by Regulating TGF- β /Smad3 and GSK-3 β Pathway. *Phytomedicine*, **62**, Article 152949. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152949>
- [23] Anwaier, G., Xie, T., Pan, C., Li, A., Yan, L., Wang, D., *et al.* (2022) Qishenyiqi Pill Ameliorates Cardiac Fibrosis after Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy by Regulating FHL2 and the Macrophage RP S19/TGF- β 1 Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 918335. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.918335>
- [24] 李晓静, 王丽蓉, 蒋兵, 等. 基于 TGF- β 1/Smads 信号通路探讨鹿红益心颗粒对心力衰竭大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(13): 3583-3590.
- [25] 余汇, 郭海彪, 林娟, 等. 隐丹参酮通过 TGF- β 1/Smad3 信号改善小鼠急性心肌梗死后心室重构[J]. 药物评价研究, 2025, 48(1): 85-92.
- [26] Sun, J., Zhu, J., Chen, L., Duan, B., Wang, R., Zhang, M., *et al.* (2021) Forsythiaside B Inhibits Myocardial Fibrosis via down Regulating TGF- β 1/Smad Signaling Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **908**, Article 174354. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174354>
- [27] Li, J., Ge, F., Wuken, S., Jiao, S., Chen, P., Huang, M., *et al.* (2022) Zerumbone, a Humulane Sesquiterpene from *Syringa Pinnatifolia*, Attenuates Cardiac Fibrosis by Inhibiting of the TGF-B1/Smad Signaling Pathway after Myocardial Infarction in Mice. *Phytomedicine*, **100**, Article 154078. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154078>
- [28] Wang, Q., Fu, W., Yu, X., Xu, H., Sui, D. and Wang, Y. (2021) Ginsenoside Rg2 Alleviates Myocardial Fibrosis by Regulating TGF- β 1/Smad Signalling Pathway. *Pharmaceutical Biology*, **59**, 104-111. <https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1867197>
- [29] Zhu, J., Ling, W., Xue, C., Zhou, Z., Zhang, Y., Yan, C., *et al.* (2021) Higenamine Attenuates Cardiac Fibroblast Abstract and Fibrosis via Inhibition of TGF- β 1/Smad Signaling. *European Journal of Pharmacology*, **900**, Article 174013. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174013>
- [30] 王天光, 陈泽伦, 赵朝阳, 等. 虎杖苷抑制 TGF- β /Smad/ERK 信号通路挽救急性心肌梗死大鼠心肌纤维化[J]. 现代免疫学, 2024, 44(1): 39-44+50.