

本文引文格式: 归闪华, 罗昊翔. 总黄酮类化合物基于 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路抗肝纤维化的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2022, 44(3): 449-452.

【医学综述】

## 总黄酮类化合物基于 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路抗肝纤维化的研究进展

归闪华<sup>1</sup>, 罗昊翔<sup>2</sup>

(1. 右江民族医学院 2019 级临床医学专业 2 班, 广西 百色 533000;  
2. 右江民族医学院, 广西 百色 533000)

**摘要:** 为了进一步研究和开发抗肝纤维化疾病的药物。本文结合国内外有关文献总结总黄酮类药物对肝纤维化的影响, 阐述黄酮类化合物控制 TGF- $\beta$ /Smad 信号传导途径, 并对黄酮类化合物中主要的抗肝纤维化作用的黄酮结构类型进行归纳分析。

**关键词:** 总黄酮; TGF- $\beta$ /Smad 信号通路; 肝纤维化; 肝损伤

**中图分类号:** R575.2

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2022)03-0449-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.03.027

近年来, TGF- $\beta$ /Smad 信号通路已成为多种疾病的研究热点。肝纤维化是肝损伤修复中的一种代偿性病变, 在长期的损伤-修复-损伤过程中, 形成肝纤维化甚至发展为肝硬化或肝癌。延迟或逆转肝纤维化发展, 及早控制肝纤维化可以降低病变严重程度的发生率。中草药治疗肝纤维化是我国的特色和优势, 许多中药去除某些氧自由基和抗氧化剂、促进肝细胞再生, 增加肝血流量, 改善肝脏微循环、缺血、缺氧情况, 这有助于改善和缓解肝纤维化。所以如何通过药物有效防治肝纤维化是亟待解决的问题。总黄酮抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的表达影响肝纤维化发展, 本文从分子角度综述常见的总黄酮类化合物基于 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路抗肝纤维化, 为其在肝纤维化的基础实验研究中提供理论依据。

### 1 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路与肝纤维化

1.1 TGF- $\beta$  蛋白超家族与肝纤维化 转化生长因子  $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 属多肽超家族, 生物学活性广泛复杂, 主要调控细胞增殖分化<sup>[1]</sup>。脊椎动物特有的 TGF- $\beta$  有 3 种亚型, 即 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 及 TGF- $\beta$ 3<sup>[2]</sup>。转化生长因子  $\beta$ 1 属强大的纤维化因子<sup>[3]</sup>, 于肝纤维化的过程中发挥重要作用。研究表明, TGF- $\beta$ 1 是慢性肝病的中枢调节因子, 由肝实质和非实质细胞分泌; TGF- $\beta$ 1 是肝再生的负调节因

子, 抑制肝细胞增殖, 当 TGF- $\beta$ 1 持续高表达, 将会抑制肝细胞再生<sup>[4]</sup>, 贯穿于肝脏疾病进展的所有阶段, 从早期炎症和纤维化到肝损伤、肝硬化和肝癌<sup>[5]</sup>。

1.2 Smads 蛋白家族与肝纤维化 在 TGF- $\beta$  信号通路中, Smads 蛋白是一种 I 型磷酸化受体蛋白, 直接对 TGF- $\beta$  产生作用<sup>[6]</sup>。在脊椎动物中, Smad 蛋白可分为: R-Smads (Smad1、Smad2、Smad3、Smad5 and Smad8)、CoSmads (Smads, 如 Smad4 and Smad10) 和 I-Smads (Smad6 和 Smad7)<sup>[7]</sup>。研究表明<sup>[8]</sup>, HSC (肝星形细胞) 在 TGF- $\beta$ 1 刺激后, 其胞内 Smad2、Smad3 大量磷酸化, 与 Smad4 形成异聚体复合物并迁移至细胞核, 与序列特异的 DNA 结合, 诱导基因转录, 激活血纤维蛋白酶原激活剂抑制因子, 影响肝星形细胞向肌成纤维细胞的转化, 使纤维化不断加剧。TGF- $\beta$ 、TGF- $\beta$  受体以及 Smads 分子都是参与肝纤维化发展的信号分子, Smad2 是肝纤维化发生的主要信号蛋白, 而 Smad7 根源上阻断了 R-Smad 蛋白的磷酸化, 可在肝纤维化的过程中起调节作用<sup>[9]</sup>。

1.3 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路与肝纤维化的关系 肝脏中细胞外基质 (ECM) 生成和降解不均衡导致纤维蛋白异常沉积致并致肝纤维化<sup>[10]</sup>。肝纤维化的细胞学基础表现在, 肝星形细胞被 TGF- $\beta$ 1 的激活后, 再分泌 TGF- $\beta$ 1, 反复循环使 TGF- $\beta$ 1 增加以致更多的

**基金项目:** 广西自然科学基金面上项目 (2018GXNSFAA138030); 2021 年大学生创新创业大赛省级项目 (S202110599047)

**第一作者简介:** 归闪华 (2000-), 女, 本科, E-mail: 1946336625@qq.com

**通讯作者简介:** 罗昊翔 (1984-), 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 乙肝相关性肝癌; E-mail: haoxiangluo@163.com

HSC 被激活<sup>[11]</sup>。国内外实验研究表明,抑制肝组织中的 TGF- $\beta$ 1 /Smads 信号通路的表达,对肝星形细胞和肝纤维化有一定的影响作用,并最终影响肝纤维化的发生。TGF- $\beta$  的生物学作用需要激活 Smad2 和 Smad3 蛋白,TGF- $\beta$  通路经转录因子介导受体激活并完成膜核信号传导。TGF- $\beta$  与丝氨酸/苏氨酸跨膜蛋白激酶结合使 Smads 蛋白激活和磷酸化。TGF- $\beta$ /Smads 通路有两种状态<sup>[12]</sup>:①基础状态,配体不存在或作为潜因子存在,Smads 蛋白通过核孔在细胞质和细胞核之间转运和传递信号。②激活状态,配体存在且与 TGF $\beta$ R-I 和 TGF $\beta$ R-II 受体直接结合,或当共受体与受体结合,TGF $\beta$ R-II 激酶磷酸化 TGF $\beta$ R-I 的 GS 域,TGF $\beta$ R-I 特异性识别 R-Smad 蛋白受体磷酸化并激活下游信号分子后,磷酸化的 R-Smad 与 Smad4 形成三聚体复合物穿梭入细胞核<sup>[13]</sup>,激活的 Smads 复合物受系统发育转录因子的信号驱动,与数百个相互作用的因子转录,并与基因座结合,调控基因转录。综上所述,TGF $\beta$ R-I 特异性识别磷酸化的 R-Smad 蛋白并在肝纤维化中发挥重要作用。

## 2 植物总黄酮对 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路作用在肝纤维化的影响

总黄酮以 C6-C3-C6 结构为基本母核的天然衍生物,治疗肝纤维化具有重要作用,作用靶点主要是抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路。在植物中,总黄酮主要以糖苷衍生物的形式存在,糖基化位点通常是 C-3 和 C-7,糖苷类包括葡萄糖苷、槲皮素、鼠李糖、半乳糖等,其中葡萄糖苷、槲皮素最为常见<sup>[14]</sup>。本文着重论述沙苑子、鬼针草、垂盆草、藤茶等类黄酮对肝纤维化的作用。

**2.1 沙苑子总黄酮** 沙苑子对小鼠急性肝损伤有保护作用<sup>[15]</sup>,改善肝纤维化,与抑制肝星形细胞活化及细胞因子 TGF- $\beta$ 1 表达有关,TGF- $\beta$ 1 刺激 HSCs-T6 磷酸化 Smad3、Smad7 蛋白表达,沙苑子总黄酮通过抑制 Smad3 蛋白磷酸化,提高 Smad7 蛋白水平,通过此机制改善和逆转肝纤维化。李红侠等<sup>[16]</sup>在此基础上更进一步发现沙苑子总黄酮保护肝组织可能与其抗氧化、抑制炎症细胞浸润活化、减少胶原生成及调控 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路有关。沙苑子总黄酮类有沙苑苷 A(complanatoside A)和沙苑苷 B(complanatoside B)、沙苑子新苷(neocomplanoside)和沙苑子杨梅苷(myricomplanoside)等<sup>[17]</sup>,此类中药的黄酮类结构主要是鼠李糖,沙苑苷 A 与沙苑苷 B 均对抗肝纤维化有作用。

**2.2 鬼针草总黄酮** 鬼针草总黄酮(TFB)主要包括金丝桃苷、槲皮素、槲皮素-7-O-鼠李糖、木犀草素等<sup>[18]</sup>。研究发现<sup>[19]</sup>鬼针草总黄酮降低大鼠血清中的 ALT、AST、HA、PCⅢ、CⅣ、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的含量,改

善肝组织 Hyp、MDA、SOD、GSH-Px 等活性,明显改善大鼠肝纤维化。相关研究报道 TFB 控制 TGF- $\beta$ 1 /Smad 信号通路,肝组织中 TGF- $\beta$ 1 表达下降,同时 Smad2 和 Smad3 蛋白表达减少,最终影响肝纤维化的发生与转归<sup>[20]</sup>。在鬼针草总黄酮类中,发挥抗肝纤维化药效主要是槲皮素。

**2.3 垂盆草总黄酮** 垂盆草总黄酮(SSTF),抑制细胞因子的表达及降低小鼠血清谷氨转氨酶和天冬氨酸转氨酶的浓度,对肝脏有明显的保护作用<sup>[21-23]</sup>。林远灿等<sup>[24-25]</sup>实验表明,SSTF 抑制 Smads 蛋白表达、激活肝星形细胞改善大鼠肝纤维化;在前者实验的基础上,大鼠肝纤维化模型中的 SSTF 抑制 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达,并增加 Smad7 蛋白 mRNA 的表达,减轻四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的程度,达到控制其发展的效果。结果表明,SSTF 可干扰 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路改善肝纤维化。LIN Y C 等<sup>[26]</sup>认为垂盆草总黄酮抑制 TGF- $\beta$ R-Smad 信号通路活性及上皮间质细胞转化,调控信号通路和细胞控制肝纤维化。综上所述,SSTF 抑制 TGF- $\beta$ /TGF- $\beta$ R/Smad 信号通路和抑制肝星状细胞的活化,抗肝纤维化有显著疗效。木犀草素、山柰素、槲皮素等是垂盆草主要黄酮类化合物,发挥药效的结构为垂盆草苷、金丝桃苷、槲皮素、葡萄糖苷等<sup>[27-28]</sup>。

**2.4 藤茶总黄酮** 研究表明藤茶总黄酮具有保肝护肝、降酶、抗肝硬化等作用<sup>[29]</sup>。目前,张文涛等<sup>[30]</sup>研究不同浓度藤茶总黄酮不同控制程度抑制或者促进肝脏组织中 TGF-G1、Smad2、Smad4、Smad7 蛋白表达,即藤茶总黄酮 5 ng/mL TGF- $\beta$ 1 能明显促进 HSC-T6 细胞增殖,但经藤茶总黄酮处理后,HSC-T6 细胞的增殖被显著抑制。同时抑制  $\alpha$ -平滑激动蛋白( $\alpha$ -SMA)的表达,抑制 Col I,加快 ECM 分解,减少异常组织沉积,改善肝纤维化程度。藤茶总黄酮最主要发挥主要药效成分是二氢杨梅素(dihydromyricetin,DHM)<sup>[31]</sup>。

**2.5 荔枝核总黄酮** 李玉凤等<sup>[32]</sup>认为荔枝核总黄酮对肝脏有保护作用。蒋云霞等<sup>[33]</sup>在此研究的基础上,设计该植物总黄酮特异性通过调节肝脏组织 Smad7 mRNA 表达,抑制 TGF- $\beta$ 1 和 Smad3 mRNA 表达,抑制 HSC 活化,减少 ECM 的沉积,控制大鼠肝纤维化病变过程。黄旭平等<sup>[34]</sup>发现荔枝核总黄酮抑制 TGF- $\beta$ R 表达及肝星状细胞的增殖和活化,并减少胶原含量,对肝纤维化有治疗作用。荔枝核中的黄酮类成分主要有黄酮醇类、花色苷类和黄酮类及乔松素-7-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷、山柰酚-3-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷、金粉蕨素、槲皮素,发挥药效的结构为葡萄糖苷类和槲皮素<sup>[35]</sup>。

**2.6 豹皮樟总黄酮** 朱鹏里等<sup>[36]</sup>发现豹皮樟总黄酮(TFLC)对肝纤维化大鼠有良好的治疗作用。目前研

究认为<sup>[37]</sup> TFLC 可预防及抗 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化,模型大鼠肝纤维化致肝内 TGF-β1 和外周血瘦素、TGF-β 受体、Smad3、mRNA 蛋白表达增强;在使用 TFLC 后,实验结果显示 TFLC 明显抑制肝纤维化大鼠外周血瘦素、TGF-β1、TGF-β 受体、Smad3、瘦素受体的表达。TFLC 下调瘦素及其受体、抑制 TGF-β1/Smad 信号通路预防肝纤维化。豹皮樟总黄酮结构类型有山柰酚、槲皮素 -3-O-β-D-葡萄糖苷及山柰酚 -3-O-β-D-葡萄糖苷等,发挥药效的是葡萄糖苷及槲皮素<sup>[38]</sup>。

2.7 玉郎伞总黄酮 我国学者发现玉郎伞有保肝护肝作用,常用于调理肝脏<sup>[39]</sup>。有学者发现玉郎伞总黄酮(YLSF)对动物实验肝纤维化有逆转作用,能缓解 CCl<sub>4</sub> 所致的肝细胞损伤,抑制大鼠肝组织中 TGF-β1、TIMP-1、I 型胶原 mRNA 表达,通过抑制细胞因子表达控制 CCl<sub>4</sub> 所致的肝纤维化,YLSF 抑制 TGF-β1 的表达起抗肝纤维化的作用<sup>[40]</sup>。玉郎伞黄酮结构类型有 cis-2,6-二甲氧基查尔酮(YLSA)和 cis-17-甲氧基-7-羟基-苯呋喃查尔酮(YLSB),发挥抗肝纤维化作用。

### 3 展望

国内外学者基于 TGF-β/Smad 信号通路对抗肝纤维化已有多项研究,对该机制的研究取得了令人满意的结果。TGF-β 因子在肝纤维化发展中扮演重要角色,总黄酮对抗肝纤维化是有显著效果。主要机制是总黄酮抑制肝组织中的 TGF-β 表达,从而调控 Smads 的信号传导。本文从分子信号通路角度分析,总黄酮类植物调控 TGF-β/Smad 信号通路抗肝纤维化的治疗进行了论述。进一步在分子水平探讨了植物提取物总黄酮对 TGF-β/Smad 信号通路在转导过程中的作用。随着对肝纤维化、肝硬化机制研究的不断深入,中医药对其发病机制的研究有一定进展,中药具有多靶点、疗效好、价格低廉、安全性高等优势,在肝纤维化、肝硬化治疗效果与作用机制的研究方面,具有十分广阔的前景与深入挖掘价值。肝纤维化的病因极其复杂,传统草药对肝纤维化机制的研究取得了一定进展,但仍缺乏多样本、规范化的临床研究。临床上缺乏基于 TGF-β1/Smads 信号通路从肝组织角度治肝纤维化的中医药研究成果,对于总黄酮基于 TGF-β1/Smads 信号通路的相关研究较少,是否总黄酮类植物都可以调控 TGF-β1/Smads 信号转导抗肝纤维化,作用机制尚需进一步研究和阐明。

### 参考文献:

[1] FENNEN M, PAP T, DANKBAR B. Smad-dependent mechanisms of inflammatory bone destruction[J]. Ar-

thritis Res Ther, 2016, 18(1): 279.

- [2] LIU D B, SUI C, WU T T, et al. Association of Bone Morphogenetic Protein (BMP)/Smad Signaling Pathway with Fracture Healing and Osteogenic Ability in Senile Osteoporotic Fracture in Humans and Rats[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 4363-4371.
- [3] 崔妙雅, 马丽, 张湘燕, 等. Smad7 在 TGF-β<sub>1</sub>/Smads 通路介导的肺纤维化中的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(4): 535-538.
- [4] 申东方, 顾小晖, 漆道金, 等. 大鼠肝部分切除术后肝细胞生长因子、转化生长因子-β1 水平变化及脾动脉结扎对大鼠肝再生的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(3): 455-457.
- [5] FABERGAT I, MORENO-CÁCERES J, SÁNCHEZ A, et al. TGF-β signalling and liver disease [J]. FEBS J, 2016, 283(12): 2219-2232.
- [6] GREGORIO J D, ROBUFFO I, SPALLETTA S, et al. The Epithelial-to-Mesenchymal Transition as a Possible Therapeutic Target in Fibrotic Disorders[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 607483.
- [7] WOSIAK A, WODZINSKI D, MICHALSKA K, et al. Assessment of the Role of Selected SMAD3 and SMAD4 Genes Polymorphisms in the Development of Colorectal Cancer: Preliminary Research [J]. Pharmgenomics Pers Med, 2021, 14: 167-178.
- [8] ZHANG X M, XIE H, CHANG P, et al. Glycoprotein M6B Interacts with TβRI to Activate TGF-β-Smad2/3 Signaling and Promote Smooth Muscle Cell Differentiation[J]. Stem Cells, 2019, 37(2): 190-201.
- [9] ZHANG F, SODROSKI C, CHA H, et al. Infection of Hepatocytes With HCV Increases Cell Surface Levels of Heparan Sulfate Proteoglycans, Uptake of Cholesterol and Lipoprotein, and Virus Entry by Up-regulating SMAD6 and SMAD7 [J]. Gastroenterology, 2017, 152(1): 257-270. e7.
- [10] MIAO Y, WU Y L, JIN Y J, et al. Benzoquinone derivatives with antioxidant activity inhibit activated hepatic stellate cells and attenuate liver fibrosis in TAA-induced mice[J]. Chem Biol Interact, 2020, 317: 108945.
- [11] 梁宵, 蔡晨宇, 刘帅廷, 等. 大鼠 HSC-T6 细胞建立体外肝纤维化模型的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40(3): 209-212.
- [12] DAVID C J, MASSAGUÉ J. Contextual determinants of TGFβ action in development, immunity and cancer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19: 419-435.
- [13] LI F F, GASSER R B, LIU F, et al. Identification and characterization of an R-Smad homologue (Hco-DAF-8) from Haemonchus contortus[J]. Parasit Vectors, 2020, 13(1): 164.
- [14] SCHIJLEN E G W M, VOS C H R D, TUNEN A J V, et al. Modification of flavonoid biosynthesis in crop plants

- [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(19): 2631-2648.
- [15] 李红侠. 沙苑子的保肝作用实验研究[J]. *中国民族民间医药*, 2018, 27(7): 19-20.
- [16] 李红侠, 史俊卿, 刘辉, 等. 沙苑子对四氯化碳所致大鼠慢性肝损伤的保护作用[J]. *人参研究*, 2017, 29(6): 32-35.
- [17] 吴晓, 刘银芳, 刘春宇. 沙苑子化学成分研究[J]. *安徽中医药大学学报*, 2014, 33(3): 91-94.
- [18] 王祺, 张燕娜, 陈飞虎. 鬼针草总黄酮的化学成分及药理作用研究进展[J]. *安徽医药*, 2009, 13(9): 1011-1013.
- [19] 徐俊, 潘开瑞, 刘方洲. 鬼针草总黄酮药理学研究进展[J]. *中医学报*, 2017, 32(4): 610-612.
- [20] 程新燕. 鬼针草总黄酮对肝纤维化大鼠肝组织 TGF- $\beta_1$ /Smad 通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(21): 253-257.
- [21] 蒋志涛, 王雪, 韩怡, 等. 垂盆草总黄酮对 APAP 诱导小鼠肝损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2021, 43(2): 349-355.
- [22] 尹怡铭, 万新焕, 赵方舒, 等. 垂盆草在肝病治疗中的药理作用及临床应用研究进展[J]. *中国药房*, 2021, 32(19): 2429-2432.
- [23] 杨迎迎, 万新焕, 刘英男, 等. 垂盆草化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(18): 4341-4348.
- [24] 林远灿, 骆海莺, 刘慧芳, 等. 垂盆草总黄酮通过 TGF- $\beta_1$ /Smad2/3 通路干预肝星状细胞上皮间质转化的分子机制[J]. *中药材*, 2020, 43(1): 202-205.
- [25] 林远灿, 骆海莺, 刘慧芳, 等. 垂盆草总黄酮调控 Smads 通路抑制肝星状细胞活化的抗肝纤维化机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(3): 631-635.
- [26] LIN Y C, LUO H Y, LIU H F, et al. Anti-fibrotic mechanism of *Sedum sarmentosum* total flavanones in inhibiting activation of HSC by regulating Smads[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2020, 45(3): 631-635.
- [27] 王雪, 蒋志涛, 严国俊, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定垂盆草总黄酮中 8 种成分的含量[J]. *中国药房*, 2018, 29(9): 1222-1226.
- [28] 张一凡, 汤凯悦, 宋海燕. 垂盆草有效成分改善肝损伤的作用和机制研究进展[J]. *中医学*, 2019(1): 12-18.
- [29] 刘一瑾, 杨柯. 广西藤茶总黄酮药理研究[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(15): 98-100.
- [30] 张文涛, 吴先昊, 梁冰洁, 等. 藤茶总黄酮调控 TGF- $\beta_1$ /Smad 信号通路抗肝纤维化机制的研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(9): 1493-1499.
- [31] 梁冰洁, 郑作文, 甘彩玉, 等. 藤茶双氢杨梅素对肝纤维化小鼠 TGF- $\beta_1$ /Smad 信号通路的影响[J]. *中药材*, 2019, 42(12): 2922-2928.
- [32] 李玉凤, 王刚, 赵立春. 荔枝黄酮类成分研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2021, 30(9): 76-84.
- [33] 蒋云霞, 罗伟生, 蔡碧莲, 等. 荔枝核总黄酮对大鼠 HSC-T6 差异表达蛋白的筛选及生物信息学分析[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(4): 776-779.
- [34] 黄旭平, 康毅, 黄红, 等. 荔枝核总黄酮对大鼠肝纤维化转化生长因子- $\beta_1$  受体和胶原的影响[J]. *医药导报*, 2016, 35(6): 559-565.
- [35] 张雅馨, 冯茵怡, 梁健钦, 等. 荔枝核的化学成分及治疗肝病的作用机制研究进展[J]. *广西中医药大学学报*, 2021, 24(2): 84-87.
- [36] 朱鹏里, 李俊, 张磊, 等. 豹皮樟总黄酮抗肝纤维化作用及对肝组织中 TGF- $\beta_1$ /CTGF mRNA 表达的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2009, 44(2): 232-236.
- [37] 黄成, 马陶陶, 李浩, 等. 豹皮樟总黄酮调控瘦素、TGF- $\beta_1$  对肝纤维化大鼠的预防作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(12): 1666-1671.
- [38] 孙玲. 豹皮樟总黄酮的研究进展[J]. *现代中药研究与实践*, 2012, 26(4): 80-82.
- [39] 简洁, 李勇文, 蒋伟哲, 等. 玉郎伞黄酮单体对自由基清除作用的实验研究[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(18): 2353-2354.
- [40] 郭又嘉, 蒙明瑜, 焦杨, 等. 玉郎伞黄酮对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(18): 198-202.

收稿日期: 2021-12-05; 修回日期: 2022-01-01

(上接第 426 页)

- [12] CHEN L, SHA M L, LI D, et al. Treatment for residual stones using flexible ureteroscopy and holmium laser lithotripsy after the management of complex calculi with single-tract percutaneous nephrolithotomy [J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(3): 649-654.
- [13] MISHRA D K, AGRAWAL M S. Use of a novel flexible

mini-nephroscope in minimally invasive percutaneous nephrolithotomy[J]. *Urology*, 2017, 103: 59-62.

- [14] LIU Y, ALSMADI J, ZHU W, et al. Comparison of super-mini PCNL (SMP) versus Miniperc for stones larger than 2 cm: A propensity score-matching study[J]. *World J Urol*, 2018, 36(6): 955-961.

收稿日期: 2022-01-12; 修回日期: 2022-03-13