

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.24.024

左西孟旦联合丹参川芎嗪注射液治疗慢性难治性心衰的临床研究

孙红周¹, 王 娜^{2△}

1. 陕西省西安市北方医院心血管内二科, 陕西西安 710043; 2. 陕西省西安市中医医院
心血管内科, 陕西西安 710021

摘 要:目的 探讨左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液治疗慢性难治性心力衰竭的疗效及对患者脑钠肽(BNP)、心功能、微小 RNA-423-5P(miR-423-5P)等的影响。方法 采用随机数字表法将 2018 年 1 月至 2020 年 1 月西安市北方医院收治的 160 例慢性难治性心力衰竭患者分为左西孟旦组和联合组, 每组 80 例。左西孟旦组采用左西孟旦注射液治疗, 联合组采用左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液治疗。比较两组治疗后总有效率、心功能指标[左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)、每搏输出量(SV)、左室舒张末期内径(LVEDD)、收缩末期内径(LVESD)、舒张早期二尖瓣血流速度/舒张晚期二尖瓣血流速度(E/A)]、心力衰竭标志物[BNP、微管连接蛋白(Nexilin)、心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)]、血管内皮功能指标[内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)]、miR-423-5P mRNA 水平及不良反应。结果 联合组总有效率(95.00%)高于左西孟旦组(83.75%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗后 LVEF、CI、SV、E/A 高于左西孟旦组, LVEDD、LVESD 低于左西孟旦组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗后 BNP、Nexilin、H-FABP 水平低于左西孟旦组($P < 0.05$)。联合组治疗后 ET-1 水平低于左西孟旦组, NO 水平高于左西孟旦组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合组治疗后 miR-423-5P mRNA 水平低于左西孟旦组($P < 0.05$)。联合组不良反应发生率(2.50%)与左西孟旦组(5.00%)相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液治疗慢性难治性心力衰竭, 能有效改善患者心功能, 保护心肌细胞, 缓解内皮功能障碍, 安全、可靠, 其疗效机制可能与下调 miR-423-5P mRNA 表达有关。

关键词:左西孟旦注射液; 丹参川芎嗪注射液; 慢性难治性心力衰竭; 脑钠肽; 心功能; miR-423-5P

中图法分类号: R541.6+1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)24-3688-05

Clinical study of levosimendan combined with Danshen Chuanxiongqin injection in treatment of chronic refractory heart failure

SUN Hongzhou¹, WANG Na^{2△}

1. Second Department of Cardiovascular Medicine, Xi'an Municipal North Hospital, Xi'an, Shaanxi 710043, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Xi'an Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 710021, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of levosimendan injection combined with Danshen Chuanxiongqin injection in the treatment of chronic refractory heart failure and its effects on brain natriuretic peptide (BNP), cardiac function and microRNA-423-5P (miR-423-5P) in the patients. **Methods** A total of 160 patients with chronic refractory heart failure admitted and treated in the Xi'an Municipal North Hospital from January 2018 to January 2020 were divided into the levosimendan group and combined group by the random number table method, 80 cases in each group. The levosimendan group was treated with levosimendan injection, and the combined group was treated with levosimendan injection combined with Danshen Chuanxiongqin injection. The total effective rate, cardiac function indicators [left ventricular ejection fraction (LVEF), heart index (CI), stroke output (SV), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), end-systolic diameter (LVESD), early diastolic mitral valve flow velocity/late diastolic mitral valve flow velocity (E/A)] and heart failure [BNP, Nexilin, cardiac fatty acid binding protein (H-FABP)], and vascular endothelial function indexes [endothelin-1 (ET-1), nitric oxide (NO)], miR-423-5P mRNA level after treatment and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the combined group was higher than that of the levosimendan group, and the difference was statistically significant (95.00% vs. 83.75%,

$P<0.05$). After treatment, the LVEF, CI, SV and E/A levels of the combined group were higher than those of the levosimendan group, while LVEDD and LVESD were lower than those of the levosimendan group, and the differences were statistical significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of BNP, Nexilin and H-FABP in the combined group were lower than those in the levosimendan group ($P<0.05$). After treatment, the ET-1 level in the combined group was lower than that in the left simondan group, and the NO level was higher than that in the levosimendan group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the miR-423-5P mRNA level in the combined group was lower than that in the levosimendan group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the combination group and levosimendan group (2.50% vs. 5.00%, $P>0.05$). **Conclusion** Levosimendan injection combined with Danshen Chuanxiongqin injection could effectively improve the cardiac function, protect the cardiomyocytes and alleviate the endothelial dysfunction in the patients with chronic refractory heart failure, which is safe and reliable, and its efficacy mechanism may be related to the downregulation of miR-423-5P mRNA expression.

Key words: levosimendan injection; Danshen Chuanxiongqin injection; chronic refractory heart failure; brain natriuretic peptide; cardiac function; miR-423-5P

慢性难治性心力衰竭是指通过控制饮食、限制活动及应用利尿剂、洋地黄等常规治疗措施不能改善患者病情,甚至逐渐加重病情。慢性难治性心力衰竭患者对治疗反应性较差,成为临床棘手问题及研究的热点之一^[1]。左西孟旦注射液是一种新型正性肌力药物,能增强心肌收缩力,减轻心脏负荷,采用其治疗心力衰竭能改善患者心功能^[2]。丹参川芎嗪注射液是采用丹参、川芎制成的制剂,适用于缺血性心脑血管疾病的治疗,但在慢性难治性心力衰竭的应用报道较少,且与左西孟旦注射液联合是否能提高疗效尚不清楚^[3]。本研究选取 160 例慢性难治性心力衰竭患者作为研究对象,探讨两种药物联合应用的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用随机数字表法将 2018 年 1 月至 2020 年 1 月西安市北方医院收治的 160 例慢性难

治性心力衰竭患者分为左西孟旦组和联合组,每组 80 例。患者年龄 43~78 岁。纳入标准:住院接受治疗;符合慢性难治性心力衰竭诊断标准^[4];美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级Ⅲ、Ⅳ级;无心脏手术史;入组前未接受过相关治疗;治疗依从性良好;无恶性心律失常;未安装起搏器;无活动性出血或出血倾向。排除标准:不稳定型心绞痛患者;合并癌症患者;先天性心脏病患者;主动脉夹层患者;存在相关药物过敏史患者;存在严重瓣膜狭窄患者;肝肾功能严重障碍患者;入组前 4 周有急性心肌梗死史患者;缩窄性心包炎患者;近 6 个月发生急性脑梗死患者;甲状腺功能亢进患者;严重贫血患者;合并感染疾病患者。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经西安市北方医院医学伦理委员会审批通过。所有患者对本研究均知情同意。

表 1 两组一般资料比较

资料	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/ 女, <i>n</i> / <i>n</i>)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)	合并症[<i>n</i> (%)]				NYHA 分级[<i>n</i> (%)]	
						冠心病	高血压	糖尿病	高脂血症	Ⅲ级	Ⅳ级
联合组	80	64.07±6.91	45/35	22.34±1.92	3.29±0.88	16(20.00)	8(10.00)	15(18.75)	12(15.00)	45(56.25)	35(43.75)
左西孟旦组	80	63.89±7.01	39/41	22.42±1.89	3.34±0.91	18(22.50)	11(13.75)	10(12.50)	14(17.50)	39(48.75)	41(51.25)
<i>t</i> 或 χ^2		0.164	0.902	0.266	0.353	0.149	0.538	1.185	0.184	0.902	
<i>P</i>		0.870	0.342	0.791	0.724	0.699	0.464	0.276	0.668	0.342	

1.2 主要试剂 脑钠肽(BNP)试剂盒(上海岚派生物科技有限公司);微管连接蛋白(Nexilin)试剂盒(上海康朗生物科技有限公司);心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)试剂盒(基蛋生物科技股份有限公司);内皮素-1(ET-1)试剂盒(上海宇淳生物科技有限公司);一氧化氮(NO)试剂盒(青岛捷世康生物科技有限公司);PCR 检测试剂盒(德国 Qiagen 公司);引物(北京

擎科生物科技股份有限公司)。
1.3 方法
1.3.1 常规治疗 嘱两组均保持低盐饮食、限制饮水量、卧床休息,完善相关检查,尽可能找到发病诱因,针对诱因进行干预治疗,并根据患者实际情况,给予吸氧以及洋地黄类、利尿剂、 β -受体阻滞剂、硝酸盐等药物治疗,共治疗 2 周。

1.3.2 左西孟旦组 采用左西孟旦注射液(成都圣诺生物制药有限公司,批准文号:国药准字 H20110104)治疗,首剂负荷量 12 μg/kg,静脉注射>10 min,之后以 0.075 pg/(kg·min)持续微量泵入 24 h。

1.3.3 联合组 采用左西孟旦注射液(给药剂量和方法同左西孟旦组)联合丹参川芎嗪注射液(吉林四长制药有限公司,批准文号:国药准字 H22026448)治疗。丹参川芎嗪注射液 10 mL,与 250 mL 生理盐水混合后静脉滴注,1 次/天,共 2 周。

1.3.4 疗效判定 显效:NYHA 分级达Ⅰ级或改善≥2 级;有效:NYHA 分级改善 1 级;较差:NYHA 分级未改善或恶化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.5 各实验室指标检测 采集所有患者肘部静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心。采用酶联免疫吸附试剂盒检测血 BNP、Nexilin、ET-1 水平,采用干式免疫荧光法检测血 H-FABP 水平,采用活性荧光定量法检测血 NO 水平,采用 qRT-PCR 检测微小 RNA-423-5P(miR-423-5P mRNA)水平。

1.4 观察指标 (1)比较两组疗效。(2)比较两组心功能指标:治疗前后左室射血分数(LVEF)、心脏指数(CI)、每搏输出量(SV)、左室舒张末期内径(LVEDD)、收缩末期内径(LVESD)、舒张早期二尖瓣血流速度/舒张晚期二尖瓣血流速度(E/A),采用彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司 Vivid7)检测。(3)比较两组治疗前后心力衰竭标志物 BNP、Nexilin、H-FABP 水平。(4)比较两组治疗前后血管内皮功能指标 ET-1、NO 水平。(5)比较两组治疗前后 miR-423-5P mRNA 水平。(6)比较两组不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用

χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组疗效比较 联合组总有效率(95.00%)高于左西孟旦组(83.75%),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	显效	有效	较差	总有效
联合组	80	29(36.25)	47(58.75)	4(5.00)	76(95.00)
左西孟旦组	80	15(18.75)	52(65.00)	13(16.25)	67(83.75)
χ^2					5.331
<i>P</i>					0.021

2.2 两组治疗前后心功能指标比较 治疗前两组间 LVEF、CI、SV、LVEDD、LVESD、E/A 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);联合组治疗后 LVEF、CI、SV、E/A 高于左西孟旦组,LVEDD、LVESD 低于左西孟旦组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 两组治疗前后心力衰竭标志物水平比较 治疗前两组 BNP、Nexilin、H-FABP 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);联合组治疗后 BNP、Nexilin、H-FABP 水平低于左西孟旦组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组治疗前后血管内皮功能指标水平比较 联合组治疗后 ET-1 水平低于左西孟旦组,NO 水平高于左西孟旦组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5 两组治疗前后 miR-423-5P mRNA 水平比较 两组治疗前 miR-423-5P mRNA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组治疗后 miR-423-5P mRNA 水平低于左西孟旦组($P<0.05$)。见表 6。

2.6 两组不良反应发生情况比较 联合组不良反应发生率(2.50%)与左西孟旦组(5.00%)相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 7。

表 3 两组治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)		CI[L/(min·m ²)]		SV(mL/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	80	26.67±5.11	45.89±7.45	1.83±0.22	2.76±0.37	43.01±8.19	70.12±6.79
左西孟旦组	80	27.72±5.36	39.27±8.36	1.85±0.24	2.10±0.40	42.94±8.33	58.37±9.05
<i>t</i>		−1.268	5.288	−0.549	10.834	0.054	9.289
<i>P</i>		0.207	<0.001	0.584	<0.001	0.957	<0.001

组别	<i>n</i>	LVEDD(mm)		LVESD(mm)		E/A	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	80	68.05±8.45	58.41±5.02	56.81±7.43	47.24±6.23	0.93±0.18	1.29±0.10
左西孟旦组	80	67.87±7.92	63.27±5.36	56.49±7.68	52.55±7.08	0.91±1.20	1.10±0.31
<i>t</i>		0.139	−5.919	0.268	−5.036	0.147	2.134
<i>P</i>		0.890	<0.001	0.789	<0.001	0.883	0.034

表 4 两组治疗前后心力衰竭标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BNP(ng/L)		Nexilin(ng/mL)		H-FABP(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	80	8 965.23±525.49	3 088.05±515.39	1.47±0.47	0.61±0.14	6.91±1.02	3.34±0.75
左西孟旦组	80	8 959.75±536.82	4 279.23±620.13	1.50±0.52	0.86±0.17	6.87±1.13	4.87±0.80
t		0.065	−13.213	−0.383	−10.154	0.235	−12.479
P		0.948	<0.001	0.702	<0.001	0.815	<0.001

表 5 两组治疗前后血管内皮功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NO(μmol/L)		ET-1(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	80	42.46±13.07	61.15±15.38	58.85±12.49	43.32±10.53
左西孟旦组	80	43.28±12.74	50.88±14.04	59.01±13.37	50.66±11.24
t		−0.402	4.411	−0.078	−4.263
P		0.688	<0.001	0.938	<0.001

表 6 两组治疗前后 miR-423-5P mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
联合组	80	0.34±0.11	0.12±0.03	17.258	<0.001
左西孟旦组	80	0.35±0.10	0.20±0.05	12.000	<0.001
t		−0.602	−12.271		
P		0.548	<0.001		

表 7 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	低血压	失眠	胃肠道反应	皮疹	不良反应发生
联合组	80	1(1.25)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.25)	2(2.50)
左西孟旦组	80	2(2.50)	1(1.25)	1(1.25)	0(0.00)	4(5.00)
χ ²						0.173
P						0.677

3 讨 论

慢性难治性心力衰竭诱因复杂,治疗难度大,病死率高,研究其安全、有效的疗法对改善病情转归具有现实意义。本研究显示,联合组总有效率高于左西孟旦组,治疗后心功能指标优于左西孟旦组,提示左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液治疗慢性难治性心力衰竭能改善患者心功能,疗效显著。朱宏旭等^[5]研究显示,左西孟旦治疗慢性难治性心力衰竭,能提高 LVEF、CI、SV,改善心功能。赵春丽等^[6]报道,丹参川芎嗪注射液治疗缺血性心脏病心力衰竭能改善患者心功能分级,本研究结果与之相似。

左西孟旦注射液能结合心肌纤维上的肌钙蛋白氨基酸氨基末端,促进钙离子诱导的心肌收缩必需的心肌纤维蛋白空间构型保持稳定,增强心肌收缩力,是一种钙离子增敏剂,且不增加心肌耗氧,不影响心

率,并能扩张外周静脉血管和肺血管,降低心脏前后负荷^[7]。丹参川芎嗪注射液主要功能为活血化瘀、宁心安神、止痛排脓等。现代医学认为,丹参川芎嗪注射液有加速红细胞流速、抗血小板聚集、增加冠状动脉血流等作用,并能增加心肌灌注,能增强心肌收缩力,降低心脏外周阻力^[8]。与左西孟旦注射液联合时,能协同发挥作用,因此应用于慢性难治性心力衰竭能提高治疗效果。

BNP、Nexilin、H-FABP 均为心力衰竭标志物。BNP 主要在心室心肌中合成、分泌,生理状态下,在心室中储备很少,当心室受到压力、容量超负荷刺激后,心室壁张力增加,可上调 BNP 表达,释放入血的 BNP 可反映心室功能,尤其是左室功能,并与心力衰竭严重程度呈正相关^[9]。Nexilin 是一种高丰度表达的肌动蛋白结合蛋白。H-FABP 能在心力衰竭时特异性结合、转化脂肪酸,对重症心力衰竭预后不良的早期诊断具有一定价值^[10]。本研究显示,左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液能降低 BNP、Nexilin、H-FAB 水平,提示患者心功能得到改善,这可能与丹参川芎嗪注射液清除机体氧自由基、抗炎,保护心肌细胞等作用有关。有资料显示,心力衰竭患者存在内皮功能障碍,ET-1 具有收缩血管效应,在心力衰竭患者中呈高表达,NO 具有舒张血管的作用,降低 ET-1 水平、升高 NO 水平可改善心力衰竭患者内皮功能^[11]。本研究显示,左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液能降低 ET-1 水平、提高 NO 水平,改善患者内皮功能障碍,有利于促进患者病情的缓解。

miR-423-5P 是一种微小 RNA,能通过神经生长因子及其信号通路参与心力衰竭、心室重构,与心源性休克患者 3 个月死亡高度相关^[12]。且 miR-423-5P 在心力衰竭患者外周血中表达高于非心力衰竭患

者^[13]。抑制 miR-423-5p 表达能通过激活 wnt/ β -catenin 信号通路,减轻缺氧/复氧引起的心肌细胞凋亡和线粒体功能障碍,保护心肌细胞,并通过激活磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 通路抑制心肌细胞凋亡,缓解心力衰竭的恶性进展^[14]。本研究显示,左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液能降低 miR-423-5P mRNA 水平,有助于保护心肌,延缓心力衰竭的进展,这可能是两种药物联合发挥抗心力衰竭效果的一个分子水平作用机制。同时本研究还发现,两组不良反应发生率相似,提示两种药物联合安全、可靠。

综上所述,左西孟旦注射液联合丹参川芎嗪注射液治疗慢性难治性心力衰竭,能有效改善患者心功能,保护心肌细胞,缓解内皮功能障碍,安全、可靠,其疗效机制可能与下调 miR-423-5P mRNA 水平有关。

参考文献

[1] NERSESIAN G, HENNIG F, MÜLLER M, et al. Temporary mechanical circulatory support for refractory heart failure: the German Heart Center Berlin experience[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2019, 8(1): 76-83.

[2] 彭艳玲, 王冉冉, 黄洁, 等. 左西孟旦治疗慢性心力衰竭的疗效分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2018, 13(6): 533-535.

[3] 张德龙, 殷莉, 姜芳, 等. 丹参川芎嗪注射液联合单硝酸异山梨酯对冠心病不稳定型心绞痛血脂水平及疗效的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1451-1454.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.

[5] 朱宏旭, 宋丽萍, 耿学峰. 左西孟旦联合多巴胺对顽固性心力衰竭患者心功能及心肌损伤的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(13): 1404-1407.

[6] 赵春丽, 张先位, 韦永强, 等. 丹参川芎嗪注射液联合左卡尼汀治疗缺血性心脏病心力衰竭患者的疗效观察[J]. 广西医学, 2019, 41(14): 1787-1791.

[7] COMÍN-COLET J, MANITO N, SEGOVIA-CUBERO J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(7): 1128-1136.

[8] 杨倩, 吕莉莉, 孙蓉. 基于网络药理学的丹参川芎嗪注射液作用机制分析[J]. 中草药, 2018, 49(11): 2606-2613.

[9] WANG Y, MA X. Relationship between changes of electrocardiogram indexes in chronic heart failure with arrhythmia and serum PⅢNP and BNP[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 591-596.

[10] 王锁柱, 陈炜, 陆非平, 等. 尿 BNP 联合血 H-FABP 及 Nexilin 水平检测在评估重症心衰患者预后心功能改善情况中的价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(7): 1088-1092.

[11] 李敏, 李虎, 王遂, 等. 硝普钠联合硝酸甘油治疗急性心力衰竭的疗效及对血浆 Ang Ⅱ, NO, ET-1, Cys-C 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(3): 330-333.

[12] JÄNTTI T, SEGERSVÄRD H, TOLPPANEN H, et al. Circulating levels of microRNA 423-5p are associated with 90 day mortality in cardiogenic shock[J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(1): 98-102.

[13] 刘小燕, 陈文江, 王江. miRNA-423-5p 与心力衰竭发病的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(15): 36-38.

[14] 周咏梅, 舒燕, 唐艺加, 等. microRNA-423-5p 调节 PI3K/AKT 通路在大鼠心力衰竭进展中的作用探究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(2): 20-25.

(收稿日期: 2023-02-21 修回日期: 2023-10-30)

(上接第 3687 页)

[9] DEVALL A, CHU J, BEESON L, et al. Mifepristone and misoprostol versus placebo and misoprostol for resolution of miscarriage in women diagnosed with missed miscarriage: the MifeMiso RCT[J]. Health Technol Assess, 2021, 25(68): 1-114.

[10] CHU J J, DEVALL A J, BEESON L E, et al. Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2020, 396(10253): 770-778.

[11] 郑春梅. 化瘀生新汤联合米非司酮、米索前列醇治疗稽留流产的效果评价[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(9): 2096-2098.

[12] 余红娥. 桂枝茯苓胶囊联合新生化片对药物流产患者完

全流产率的影响[J]. 江西医药, 2022, 57(4): 380-383.

[13] 刘方舟, 杨阳, 李萌, 等. 基于网络药理学研究陇产当归挥发油类成分多维药理的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(16): 2258-2262.

[14] 夏雨, 赵昱东, 邝高艳, 等. 基于网络药理学研究桃仁-红花的药效活性成分及其治疗葡萄胎的分子机制研究[J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(9): 165-172.

[15] 谢晓芳, 陈俊仁, 李刚敏, 等. 益母草对子宫的药理作用研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(9): 1263-1266.

[16] 顾爱玲, 王小红, 繆玲. 新生化颗粒联合米非司酮配伍米索前列醇治疗稽留流产效果及对血清 HIF-1 α 、VEGF 影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(5): 616-623.

(收稿日期: 2023-05-23 修回日期: 2023-11-08)