

芪参益气滴丸联合最佳药物治疗对非阻塞性冠状动脉疾病斑块进展的随机对照研究

尹艺璇^{1,2}, 赵佳¹, 解存¹, 樊官伟³, 王梓旭², 王欣鑫², 韩雨², 王梓旗², 何萍^{1*}

1. 天津市胸科医院, 天津 300041

2. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300041

3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300041

摘要: **目的** 评价芪参益气滴丸联合最佳药物治疗 (OMT) 对非阻塞性冠状动脉疾病 (NOCAD) 患者冠状动脉斑块进展的影响及安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照研究设计, 连续筛选 2022 年 10 月—2023 年 3 月于天津市胸科医院就诊并经冠状动脉 CT 血管成像 (CCTA) 提示 NOCAD 的患者, 最终纳入完成基线及治疗 18 个月结束时 CCTA 检查且影像资料符合分析要求的患者 400 例。患者按 1:1 随机分为对照组和治疗组, 各 200 例。对照组给予 OMT, 治疗组在 OMT 基础上加用芪参益气滴丸, 疗程 18 个月。采用 AutoPlaque 软件进行斑块层面定量及定性分析, 比较两组斑块体积 (总斑块体积、非钙化斑块体积、低密度斑块体积、钙化斑块体积)、斑块负荷 (总斑块负荷、非钙化斑块负荷、低密度斑块负荷、钙化斑块负荷)、高危斑块特征 (低密度斑块、正性重构、餐巾环征、点状钙化) 及血管重构参数 [重构指数 (RI)、最小管腔面积 (MLA)]。观察两组治疗期间患者的主要不良心血管事件 (MACE) 发生率: 包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、心绞痛入院。**结果** 治疗前, 两组各项斑块体积、各项高危斑块特征发生率、各项斑块负荷、RI、MLA 比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗 18 个月后, 治疗组总斑块体积、非钙化斑块体积及低密度斑块体积均低于对照组 ($P<0.01$); 治疗组低密度斑块、正性重构及餐巾环征发生率亦低于对照组 ($P<0.05$)。两组钙化斑块相关指标、点状钙化发生率及最小管腔面积 (MLA) 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗期间, 两组 MACE 发生率比较差异无统计学意义, 且未观察到严重药物不良反应。**结论** 在 NOCAD 患者中, 芪参益气滴丸联合 OMT 可显著减少斑块体积、降低高危斑块特征发生率、改善血管正性重构指标, 实现斑块影像学稳定化, 且安全性良好, 可为 NOCAD 临床管理提供新的干预依据。

关键词: 芪参益气滴丸; 非阻塞性冠状动脉疾病; 动脉粥样硬化斑块; 冠状动脉 CT 血管成像; 斑块负荷

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)09-3227-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.09.022

A randomized controlled trial on effect of Qishen Yiqi Dripping Pills combined with optimal medical therapy on plaque progression in non-obstructive coronary artery disease

YIN Yixuan^{1,2}, ZHAO Jia¹, XIE Cun¹, FAN Guanwei³, WANG Zixu², WANG Xinxin², HAN Yu², WANG Ziqi², HE Ping¹

1. Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300041, China

2. China Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300041, China

3. The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300041, China

Abstract: Objective To evaluate the effect and safety of Qishen Yiqi Dripping Pills combined with optimal medical therapy (OMT) on coronary plaque progression in patients with non-obstructive coronary artery disease (NOCAD). **Methods** A prospective randomized controlled study design was adopted. Patients with NOCAD indicated by coronary computed tomography angiography

收稿日期: 2026-04-23

基金项目: 天津市自然科学基金重点项目 (23JCZDJC00930); 现代中医海河实验室 2023 年度第二批“揭榜挂帅”科技项目 (24HHZYSS00016); 国家中西医协同旗舰科室建设项目; 天津市生物医药科技重大专项项目 (25ZXSWSY00190); 天津市卫生健康委员会中医药重点领域科研项目 (A0104)

作者简介: 尹艺璇, 女, 博士研究生, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: yinyixuan0329@163.com

***通信作者:** 何萍, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合防治心血管疾病。E-mail: xingfuderizi04@126.com

(CCTA) who visited Tianjin Chest Hospital from October 2022 to March 2023 were consecutively screened. Finally, 400 patients who completed baseline and at the end of the 18-month treatment period and whose imaging data met the analysis requirements were included. Patients were randomly divided into a control group and a treatment group in a 1 : 1 ratio, with 200 cases in each group. The control group received OMT, while the treatment group was given Qishen Yiqi Dropping Pills in addition to OMT for a course of 18 months. AutoPlaque software was used for quantitative and qualitative analysis at the plaque level. Plaque volume (total plaque volume, non-calcified plaque volume, low-density plaque volume, calcified plaque volume), plaque burden (total plaque burden, non-calcified plaque burden, low-density plaque burden, calcified plaque burden), high-risk plaque features (low-density plaque, positive remodeling, napkin-ring sign, spotty calcification), and vascular remodeling parameters [remodeling index (RI), minimum lumen area (MLA)] were compared between the two groups. The incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) during the treatment period was observed in both groups, including cardiac death, non-fatal myocardial infarction, and hospitalization for angina pectoris.

Results Before treatment, there were no statistically significant differences between the two groups in terms of plaque volumes, incidence of high-risk plaque features, plaque burdens, RI, or MLA ($P > 0.05$). After 18 months of treatment, the total plaque volume, non-calcified plaque volume, and low-density plaque volume in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). The incidence rates of low-density plaque, positive remodeling, and napkin-ring sign in the treatment group were also lower than those in the control group ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences between the two groups in calcified plaque-related indicators, incidence of spotty calcification, or MLA ($P > 0.05$). During the treatment period, there was no statistically significant difference in the incidence of MACE between the two groups, and no serious adverse drug reactions were observed.

Conclusion In patients with NOCAD, Qishen Yiqi Dropping Pills combined with OMT can significantly reduce plaque volume, decrease the incidence of high-risk plaque features, improve vascular positive remodeling indicators, achieve imaging stabilization of plaques, and demonstrate good safety. This may provide new intervention evidence for the clinical management of NOCAD.

Key words: Qishen Yiqi Dropping Pills; non-obstructive coronary artery disease; atherosclerotic plaque; coronary computed tomography angiography; plaque burden

《中国心血管健康与疾病报告 2022》表明,我国心血管病患病率持续上升,死亡居城乡居民疾病死亡原因首位,已成为重大公共卫生问题^[1]。冠状动脉粥样硬化斑块(CASP)的发生、发展及破裂是冠心病发生发展的核心病理基础,进而引发急性血栓形成和主要不良心血管事件(MACE)^[2]。非阻塞性冠状动脉疾病(NOCAD)指冠状动脉直径狭窄<50%的病变^[3],早期心肌缺血症状轻微,医疗干预与自身保护机制相对不足,虽然其尚未达到明显狭窄程度,但并非“低危”状态,其冠状动脉内的斑块尤其是非钙化斑块、低密度斑块等高危斑块可持续进展,其引发的心源性死亡及急性心肌梗死占比近 60%,且斑块可在短期内快速进展引发严重心血管事件^[4]。因此,探寻延缓 NOCAD 患者动脉粥样硬化斑块进展的有效方法,是冠心病研究的重要方向。

中医学将本病归属于“胸痹”范畴。胸痹日久,多因正气亏虚、心脉失养,推动无力则血行不畅,瘀血内阻则脉络痹阻。其病机特点多属本虚标实、虚实夹杂,以气虚血瘀证较为常见,治当扶正祛邪、益气活血。芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香组成,具有益气活血、化瘀通络之效,其活性成分可通过抗炎、保护血管内皮、改善脂质代谢等发

挥心血管保护作用^[5-6]。临床研究证实其可改善冠心病患者症状及预后^[7],但该药对 NOCAD 患者冠状动脉斑块进展的影响尚缺乏高水平循证医学证据。最佳药物治疗(OMT)是冠状动脉疾病的基础治疗策略,主要包括抗血小板、他汀调脂、抗心绞痛及危险因素综合管理等。本研究在指南推荐的 OMT 基础上^[8],观察加用芪参益气滴丸对 NOCAD 患者冠状动脉斑块进展的影响及安全性,以期为该类患者的中西医结合干预提供临床参考依据。

1 资料

1.1 一般资料

连续筛选 2022 年 10 月—2023 年 3 月于天津市胸科医院就诊、以胸闷或胸痛为主要临床表现并经冠状动脉 CT 血管成像(CCTA)提示 NOCAD 的患者。研究初筛患者共 620 例,其中 78 例因不符合纳入标准或符合排除标准未入组,542 例进入随机分组。由于本研究主要结局为基于基线及治疗 18 个月结束时 CCTA 的配对影像学分析,随访过程中部分患者因未完成 18 个月复查 CCTA、失访、拒绝继续检查、图像质量不满足 AutoPlaque 斑块定量分析要求或临床资料不完整等原因脱落或剔除。最终 400 例患者进入完整影像学分析集,其中对照组 200

例、治疗组 200 例。本研究经天津市胸科医院医学伦理委员会批准（伦理批件号 2023KY-006-01），所有受试者均签署书面知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断 参照 CCTA 影像学诊断标准及 CAD-RADS 2.0 分级，NOCAD 定义为心外膜冠状动脉存在粥样硬化斑块，且管腔直径狭窄程度 $<50\%$ 。结合本研究斑块定量分析需要，目标病变定义为 CCTA 显示管腔直径狭窄程度 $1\%\sim<50\%$ 的非阻塞性冠状动脉粥样硬化斑块^[9]。

1.2.2 中医诊断 依照《中药新药临床研究指导原则》，辨证为胸痹心痛气虚血瘀证^[10]。主症：胸痛（刺痛、隐痛）、胸闷（部位固定不移）；次症：心悸、神疲乏力、气短、自汗、面色紫暗；舌脉象：舌质紫暗、舌上有瘀点瘀斑、脉弱而涩。具备主症 1 项、次症 2 项及相应舌脉象即可诊断。

1.3 纳入标准

（1）符合 NOCAD 影像学诊断标准，即 CCTA 显示至少 1 支心外膜冠状动脉存在粥样硬化斑块，且目标病变管腔直径狭窄程度为 $1\%\sim<50\%$ ；（2）符合胸痹心痛气虚血瘀证辨证标准；（3）年龄 30~70 岁；（4）完成基线 CCTA 检查，且图像质量满足 AutoPlaque 斑块定量分析要求；（5）自愿参与研究并签署书面知情同意书。

1.4 排除标准

（1）血流动力学不稳定者；（2）严重肾功能不全（血清肌酐 $>25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ）者；（3）有冠状动脉血运重建史者；（4）存在 CCTA 检查禁忌证者；（5）有试验药物严重不良反应史者；（6）预期寿命 <3 年或妊娠女性。

1.5 脱落、剔除标准

随机入组后，误入组、未接受研究治疗、合并使用影响疗效判定的禁用药物，或随机化后无有效观察资料者予以剔除。未按方案完成治疗或随访、自行退出、失访、拒绝继续检查，或因不良事件及其他原因无法继续完成研究者判定为脱落。由于本研究主要结局依赖基线及治疗 18 个月结束时 CCTA 的配对影像学分析，未完成 18 个月复查 CCTA、复查时间窗不符合要求、CCTA 图像质量不满足 AutoPlaque 分析要求或临床资料不完整者不纳入最终完整影像学分析集。

1.6 随机化与盲法

采用计算机生成随机数字表法进行 1:1 随机

分组，随机序列由非研究实施人员保存。符合入组标准并签署知情同意书的患者按入组顺序分配至对照组或治疗组。由于本研究最终主要结局依赖配对 CCTA 影像学资料，最终采用完整病例分析集进行主要结局分析。CCTA 图像分析由 3 名不知晓临床分组信息的专业人员独立完成，结果不一致时经讨论达成一致。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予 OMT 治疗：阿司匹林肠溶片[Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.（拜耳医药保健有限公司分包装），规格 100 mg，国药准字 HJ20160685，批号 H20051408]，每次 100 mg，每日 1 次，口服；阿托伐他汀钙片[晖致制药（大连）有限公司，规格 20 mg，国药准字 H20051408，批号 X47661]，每次 20 mg，每晚 1 次，口服。 β 受体阻滞剂等其他药物根据指南建议及患者实际情况由临床医生决定^[11]。

治疗组在 OMT 基础上加用芪参益气滴丸[天士力医药集团股份有限公司，规格每袋装 0.5 g（每 40 丸重 1 g），国药准字 Z20030139，批号 180615]，每次 0.5 g，每日 3 次，餐后温水口服。两组疗程均为 18 个月。心绞痛急性发作时可舌下含服硝酸甘油 0.5 mg，病情加重者退出试验。

2.2 CCTA 检查与图像分析

所有患者分别于基线及治疗 18 个月结束时接受 CCTA 检查。采用西门子 SOMATOM Force 双源 CT 行 CCTA 检查，先予 120 kV 非增强扫描定位，再行前瞻性心电门控（时相 30%~80% R-R 间期）CCTA 扫描；根据体质量指数（BMI）设定管电压，BMI $<30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 者用 100 kV，BMI $\geq 30\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 者用 120 kV；造影剂注射体积流量 $5\text{ mL}\cdot\text{s}^{-1}$ ，采用 test bolus 技术确定扫描延迟时间。采用 AutoPlaque 软件进行图像后处理，由 3 名不知情观察者独立完成，结果不一致时经协商达成共识。仅分析直径 $\geq 2.0\text{ mm}$ 的血管，手动标记血管段后，软件自动分割管腔、生成中心线并多维重建，计算病变长度、狭窄程度等参数。冠状动脉节段按美国心脏协会 15 分段法划分。冠状动脉狭窄程度参照 CAD-RADS 2.0 分级：1%~ $<25\%$ 为极轻度狭窄，25%~ $<50\%$ 为轻度狭窄，50%~ $<70\%$ 为中度狭窄，70%~ $<100\%$ 为重度狭窄，100% 为完全闭塞^[9]。本研究目标病变定义为管腔直径狭窄程度 $\geq 30\%\sim<50\%$ 的非阻塞性冠

状动脉粥样硬化斑块。斑块成分根据 CT 衰减值得判定。CT 衰减值得以 Hounsfield unit (HU, 亨氏单位) 表示, 反映组织或斑块成分对 X 线的相对衰减程度。本研究定义 CT 值 <30 HU 为低密度斑块或富脂质成分, CT 值 >130 HU 为钙化斑块, 其余为非钙化斑块。高危斑块特征包括低密度斑块、正性重构、点状钙化和餐巾环征; 低密度斑块定义为斑块内面积 $>1\text{ mm}^2$ 且 CT 值 <30 HU 的区域; 正性重构定义为病变节段血管直径与近端参考血管直径比值 ≥ 1.1 ; 点状钙化定义为斑块内直径 $<3\text{ mm}$ 的高密度钙化灶; 餐巾环征定义为低密度核心周围环绕高密度环状影。斑块体积以 mm^3 表示; 斑块负荷为斑块面积占血管面积的百分比; 最小管腔面积 (MLA) 为病变节段最狭窄处管腔横截面积 (mm^2); 重构指数 (RI) 为病变处血管面积与参考血管面积的比值, 为无量纲指标^[12-14]。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要结局指标 治疗 18 个月后冠状动脉斑块体积定量变化, 包括总斑块体积、非钙化斑块体积、低密度斑块体积。

2.3.2 次要结局指标 (1) 高危斑块特征发生率: 低密度斑块、正性重构、餐巾环征、点状钙化发生率; (2) 斑块负荷: 总斑块负荷、非钙化斑块负荷、低密度斑块负荷、钙化斑块负荷; (3) 血管重构参数: RI、MLA; (4) MACE 发生率: 包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、心绞痛入院^[15-16]。

2.4 随访与安全性评价

于基线、30 d (± 3 d)、3 个月 (± 1 周)、6 个月 (± 2 周)、12 个月 (± 2 周)、18 个月 (± 1 个月) 进行随访, 记录临床事件及安全性指标。安全性指标包括血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能、血脂四项、电解质、凝血功能, 不良事件随时记录。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。本研究采用完整病例分析, 即纳入同时完成基线及治疗 18 个月结束时 CCTA 检查、临床随访资料完整且 CCTA 图像质量满足 AutoPlaque 斑块分析要求的患者。正态分布且方差齐的连续性数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验, 治疗前后比较用配对 t 检验; 非正态分布连续性数据以中位数 (四分位距) 表示, 组间比较用 Mann-Whitney U 检验, 治疗前后比较用 Wilcoxon Signed Ranks 检验。分类资料以

例 (占比) 或个 (占比) 表示, 组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验, 治疗前后比较用配对 χ^2 检验。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。基线人口学资料、临床资料、安全性指标及 MACE 以患者为统计单位; 冠状动脉斑块体积、斑块负荷、高危斑块特征及血管重构参数以斑块为统计单位。

3 结果

3.1 病例筛选及随访完成情况

研究期间共筛选 NOCAD 患者 620 例, 其中 78 例因不符合纳入标准或符合排除标准未入组, 542 例接受随机分组。随访过程中, 22 例因未完成 18 个月复查 CCTA、61 例因失访、38 例因 CCTA 图像质量不满足 AutoPlaque 分析要求、21 例因资料不完整被剔除。最终 400 例患者进入完整影像学分析集, 其中对照组 200 例、治疗组 200 例。

3.2 基线资料比较

本研究共纳入 NOCAD 患者 400 例, 按 1:1 随机分为对照组和治疗组, 各 200 例。两组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病及高血压患病率、血脂 [低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)] 水平、心脏超声参数 (左室舒张末期内径、射血分数) 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 冠状动脉病变血管分布比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.315$, $P = 0.510$)。两组基线资料均衡可比, 见表 1、2。

3.3 斑块体积定量变化

治疗前, 两组各项斑块体积比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组各项斑块体积均较本组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且治疗组总斑块体积、非钙化斑块体积、低密度斑块体积均显著低于对照组 ($P < 0.01$), 钙化斑块体积组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

3.4 次要研究终点

3.4.1 高危斑块特征发生率 治疗前, 两组各项高危斑块特征发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组各项高危斑块特征发生率较本组治疗前均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组低密度斑块、正性重构、餐巾环征发生率均显著低于对照组 ($P < 0.05$), 点状钙化发生率组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

3.4.2 斑块负荷 治疗前, 两组各项斑块负荷比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组各项斑块负荷较本组治疗前均显著降低 ($P < 0.05$); 治

表 1 两组 NOCAD 患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of NOCAD patients between two groups

项目	对照组 (n=200)	治疗组 (n=200)	检验值	P 值
年龄/岁	55.85±10.60	55.08±10.30	$t=0.742$	0.459
性别/例(占比/%)			$\chi^2=0.262$	0.609
女	81 (40.50)	76 (38.00)		
男	119 (59.50)	124 (62.00)		
吸烟史/例(占比/%)			$\chi^2=1.387$	0.239
是	31 (15.50)	40 (20.00)		
否	169 (84.50)	160 (80.00)		
饮酒史/例(占比/%)			$\chi^2=0.497$	0.481
是	11 (5.50)	8 (4.00)		
否	189 (94.50)	192 (96.00)		
糖尿病/例(占比/%)			$\chi^2=2.942$	0.086
是	59 (29.50)	44 (22.00)		
否	141 (70.50)	156 (78.00)		
高血压/例(占比/%)			$\chi^2=2.911$	0.088
是	117 (58.50)	100 (50.00)		
否	83 (41.50)	100 (50.00)		
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	3.03±0.60	3.13±0.77	$t=-1.581$	0.115
TG/(mmol·L ⁻¹)	2.12 (1.68, 2.72)	2.30 (1.70, 2.78)	$Z=-1.191$	0.233
TC/(mmol·L ⁻¹)	5.15±0.78	5.28±0.85	$t=-1.515$	0.131
左室舒张末期径/mm	48.00 (46.00, 50.00)	48.50 (45.51, 52.33)	$Z=-1.318$	0.187
射血分数/%	61.00 (59.00, 63.00)	61.00 (57.75, 64.00)	$Z=1.554$	0.120

表 2 两组 NOCAD 患者冠状动脉斑块所在血管分布比较

Table 2 Comparison of coronary artery plaque distribution in vessels of NOCAD patients between two groups

组别	斑块总数	斑块所在血管/个(占比/%)			
		左回旋支动脉	左前降支动脉	右冠状动脉	左主干冠状动脉
对照	380	60 (15.79)	208 (54.74)	97 (25.53)	15 (3.95)
治疗	360	64 (17.78)	200 (55.56)	88 (24.44)	8 (2.22)

表 3 两组 NOCAD 患者治疗前后斑块体积比较

Table 3 Comparison of plaque volume of NOCAD patients between two groups before and after treatment

组别	斑块总数	时间点	总斑块体积/mm ³	非钙化斑块体积/mm ³	低密度斑块体积/mm ³	钙化斑块体积/mm ³
对照	380	治疗前	138.08±38.06	122.83±37.97	11.49 (7.76, 15.93)	15.25±4.05
		治疗后	132.97±31.26 ^{*#}	117.80±30.80 [*]	8.86 (5.83, 11.74) [*]	15.17±4.06
治疗	360	治疗前	139.41±40.19	123.59±40.13	11.04 (6.49, 15.29)	15.82±3.96
		治疗后	125.79±33.09 ^{*#}	110.13±32.92 ^{*#}	7.63 (4.60, 10.88) ^{*#}	15.66±3.86

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P<0.05$ 。

^{*} $P<0.05$ vs same group before treatment; [#] $P<0.05$ vs control group after treatment.

疗后, 治疗组总斑块负荷、非钙化斑块负荷、低密度斑块负荷均显著低于对照组 ($P<0.001$), 钙化斑块负荷组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。

3.4.3 血管重构参数 治疗前, 两组 RI、MLA 比

较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 两组 RI 和 MLA 较本组治疗前均显著降低 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组 RI 显著低于对照组 ($P<0.001$), 两组 MLA 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 6。

表 4 两组 NOCAD 患者治疗前后高危斑块特征发生率比较

Table 4 Comparison of incidence of high-risk plaque features of NOCAD patients between two groups before and after treatment

组别	斑块总数	时间点	高危斑块/个(占比/%)			
			低密度斑块	正性重构	餐巾环征	点状钙化
对照	380	治疗前	67 (17.63)	87 (22.89)	58 (15.26)	57 (15.00)
		治疗后	64 (16.84)	75 (19.74)*	42 (11.05)*	52 (13.68)
治疗	360	治疗前	48 (13.33)	67 (18.61)	42 (11.67)	40 (11.11)
		治疗后	26 (7.22)*#	45 (12.50)*#	21 (5.83)*#	36 (10.00)

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 5 两组 NOCAD 患者治疗前后斑块负荷比较

Table 5 Comparison of plaque burden of NOCAD patients between two groups before and after treatment

组别	斑块总数	时间点	总斑块负荷/%	非钙化斑块负荷/%	低密度斑块负荷/%	钙化斑块负荷/%
对照	380	治疗前	53.38 (43.33, 64.93)	46.56 (37.68, 56.39)	4.48 (2.60, 6.37)	5.97 (4.11, 7.87)
		治疗后	49.91 (41.08, 60.06)*	44.06 (35.74, 52.27)*	3.17 (1.94, 4.94)*	5.76 (4.10, 7.43)
治疗	360	治疗前	52.78 (45.75, 59.65)	46.42 (39.71, 52.33)	4.16 (2.92, 6.54)	5.68 (4.28, 8.09)
		治疗后	44.87 (34.15, 55.42)*###	38.65 (29.27, 48.11)*###	2.59 (1.26, 4.15)*###	5.65 (3.84, 7.79)

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ### $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ### $P < 0.001$ vs control group after treatment.

表 6 两组 NOCAD 患者治疗前后血管重构参数比较

Table 6 Comparison of vascular remodeling parameters of NOCAD patients between two groups before and after treatment

组别	斑块总数	时间点	RI	MLA/mm ²
对照	380	治疗前	1.17 ± 0.30	2.92 ± 0.96
		治疗后	1.14 ± 0.31*	2.83 ± 0.97
治疗	360	治疗前	1.17 ± 0.24	2.90 ± 1.04
		治疗后	1.07 ± 0.25*###	2.77 ± 1.05

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ### $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ### $P < 0.001$ vs control group after treatment.

3.4.4 MACE 发生率 治疗 18 个月期间, 两组均未发生心源性死亡及非致死性心肌梗死; 对照组发生心绞痛入院 5 例 (2.50%), 治疗组 3 例 (1.50%), 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.5 不良反应

治疗 18 个月期间, 两组患者血常规、尿常规、大便常规、肝功能、肾功能、血脂四项、电解质、凝血功能等安全性指标均未出现具有临床意义的异常改变; 无严重药物不良反应及其他不良事件报告, 联合用药方案安全性良好。

4 讨论

以 NOCAD 患者为对象开展前瞻性随机对照试

验, 经 18 个月治疗发现, 在 OMT 基础上联用芪参益气滴丸, 可显著降低患者冠状动脉总斑块体积、非钙化斑块体积及低密度斑块体积, 减少低密度斑块、正性重构等高危斑块特征发生率, 改善血管重构指数, 且未增加不良反应风险, 证实该联合方案在延缓 NOCAD 患者动脉粥样硬化斑块进展中的有效性与安全性。

治疗获益主要体现在非钙化斑块与低密度斑块的显著消退, 而钙化斑块体积无明显组间差异, 这一结果具有重要病理生理学意义。非钙化斑块尤其是富含脂质的低密度斑块, 是斑块不稳定性的核心成分, 其破裂是引发急性心血管事件的关键诱因^[17-18]。芪参益气滴丸的作用靶点可能集中于调控斑块活性成分, 促进斑块向稳定表型转化, 这与其多成分、多靶点的药理特性密切相关。动脉粥样硬化的本质是慢性炎症性疾病, 芪参益气滴丸中的黄芪甲苷 IV、丹酚酸 B、三七皂苷 R₁ 等活性成分, 可通过促进叉头框蛋白 P3 (Foxp3) 阳性调节性 T 细胞分化、抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)/核因子- κ B (NF- κ B) 炎症信号通路、加速肝脏胆固醇代谢等途径, 发挥抗炎、调节脂质代谢、保护血管内皮的作用^[19-21]; 其组方中的黄酮类、醌类、皂苷类化合物可通过多途径协同抑制斑块炎症与脂质积累, 改善斑块微环境,

最终实现斑块稳定与消退^[22-24]。

本研究为芪参益气滴丸的抗动脉粥样硬化作用提供了严格设计的随机对照试验证据,与既往研究结果相互印证^[25-26]。本研究的特点在于采用无创 CCTA 定量分析技术,在 400 例 NOCAD 专病人群中完成 18 个月治疗随访,系统评估药物对不同斑块成分的影响,结果显示其对非钙化斑块及低密度斑块等高危斑块具有较明显的改善作用,提示其可能促进斑块稳定化。尽管本研究中两组 MACE 发生率无统计学差异,但治疗组心绞痛入院发生率呈降低趋势,考虑到随访时间及样本量有限,本研究对临床硬终点事件的评估效能尚不足。既往研究表明,斑块体积与高危特征的改善已被证实是 MACE 的强预测因子^[27]。因此,本研究结果提示芪参益气滴丸可能通过改善斑块影像学特征,在一定程度上影响远期心血管事件风险,但仍需进一步验证。以 CCTA 斑块定量分析为主要评估手段,不仅能准确评估管腔狭窄程度,还可无创实现斑块的定性与定量分析,识别冠脉造影难以发现的高危斑块特征,证实 CCTA 在动态监测斑块演进、评价抗动脉粥样硬化药物疗效中的应用价值^[28]。安全性分析显示,芪参益气滴丸与 OMT 联合应用 18 个月,未对肝肾功能、凝血功能等造成不良影响,无严重不良事件发生,提示该联合方案在 NOCAD 患者中具有良好的长期安全性与耐受性。未来的研究将开展多中心、大样本、长随访周期的随机对照研究,进一步验证该联合方案对临床硬终点的改善作用,并探索其作用机制及潜在生物标志物,为 NOCAD 患者的精准分层与个体化治疗提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2022 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2023: 112-113. National Center for Cardiovascular Diseases. *China Cardiovascular Health and Diseases Report 2022* [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2023: 112-113.
- [2] Dalen J E, Alpert J S, Goldberg R J, et al. The epidemic of the 20(th) century: Coronary heart disease [J]. *Am J Med*, 2014, 127(9): 807-812.
- [3] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm S Z, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(6): 734-744.
- [4] Lindahl B, Baron T, Albertucci M, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease [J]. *EuroIntervention*, 2021, 17(11): e875-e887.
- [5] Tan Y Q, Chen H W, Li J. Astragaloside IV: An effective drug for the treatment of cardiovascular diseases [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 3731-3746.
- [6] Hu W M, Zhen Z, Liao M, et al. QishenYiqi dripping pills attenuate atherosclerosis by regulating Ca^{2+} homeostasis via TRPC1/STIM1 pathway [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2019, 35(4): 686-691.
- [7] Bai R N, Yang Q N, Xi R X, et al. The effectiveness and safety of Chinese Patent Medicines based on syndrome differentiation in patients following percutaneous coronary intervention due to acute coronary syndrome (CPM trial): A nationwide Cohort Study [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154554.
- [8] Virani S S, Newby L K, Arnold S V, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease [J]. *Circulation*, 2023, 148(9): e9-e119.
- [9] Cury R C, Leipsic J, Abbara S, et al. CAD-RADSTM 2.0—2022 coronary artery disease—reporting and data system an expert consensus document of the society of cardiovascular computed tomography (SCCT), the American college of cardiology (ACC), the American college of radiology (ACR) and the North America society of cardiovascular imaging (NASCI) [J]. *Radiol Cardiothorac Imag*, 2022, 4(5): e220183.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73. Zheng X Y. *Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002: 68-73.
- [11] Fihn S D, Gardin J M, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease [J]. *Circulation*, 2012, 126(25): e354-e471.
- [12] Newby D E, Adamson P D, Berry C, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(10): 924-933.
- [13] Osborne-Grinter M, Kwiecinski J, Doris M, et al. Association of coronary artery calcium score with qualitatively and quantitatively assessed adverse plaque on coronary CT angiography in the SCOT-HEART trial [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(9): 1210-1221.
- [14] Gallone G, Belletini M, Gatti M, et al. Coronary plaque

- characteristics associated with major adverse cardiovascular events in atherosclerotic patients and lesions: A systematic review and Meta-analysis [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2023, 16(12): 1584-1604.
- [15] Capoulade R, Chan K L, Mathieu P, et al. Autoantibodies and immune complexes to oxidation-specific epitopes and progression of aortic stenosis: Results from the ASTRONOMER trial [J]. Atherosclerosis, 2017, 260: 1-7.
- [16] Radico F, Zimarino M, Fulgenzi F, et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis [J]. Eur Heart J, 2018, 39(23): 2135-2146.
- [17] Tomaniak M, Katagiri Y, Modolo R, et al. Vulnerable plaques and patients: State-of-the-art [J]. Eur Heart J, 2020, 41(31): 2997-3004.
- [18] Matsuura E, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, et al. Is atherosclerosis an autoimmune disease? [J]. BMC Med, 2014, 12(1): 47.
- [19] Wang Y L, Xiao G X, He S, et al. Protection against acute cerebral ischemia/reperfusion injury by QiShenYiQi via neuroinflammatory network mobilization [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125: 109945.
- [20] Chen Y Y, Li Q, Pan C S, et al. QiShenYiQi Pills, a compound in Chinese medicine, protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy through a multi-component and multi-target mode [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11802.
- [21] Zhang J, Yang Z Y, Jia X, et al. Integrated network pharmacology and metabolomics to reveal the mechanism of QiShenYiQi Dripping Pills (T101) against cardiac structural and functional abnormalities [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1017433.
- [22] Huang Y T, Zhang K, Wang X, et al. Multi-omics approach for identification of molecular alterations of QiShenYiQi dripping pills in heart failure with preserved ejection fraction [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 315: 116673.
- [23] Wang T T, Yang C Y, Peng L, et al. QiShenYiQi pill inhibits atherosclerosis by promoting TTC39B-LXR mediated reverse cholesterol transport in liver [J]. Phytomedicine, 2024, 123: 155192.
- [24] 王肖龙, 毛威, 杨天伦, 等. 芪参益气滴丸临床应用专家共识 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(6): 1386-1402.
- Wang X L, Mao W, Yang T L, et al. Expert consensus on clinical application of Qishenyiqi Dropping Pills [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(6): 1386-1402.
- [25] 玉黎燕, 杨跃进, 许海燕, 等. 芪参益气滴丸对冠心病患者冠状动脉斑块负荷的影响 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(5):365-370.
- Yu L Y, Yang Y J, Xu H Y, et al. Effect of Qishen Yiqi Dripping Pills on coronary artery plaque burden in patients with coronary heart disease [J]. Chin J Cardiol, 2019, 47(5): 365-370.
- [26] 燕芳芳, 李建军, 陈纪林, 等. 芪参益气滴丸联合他汀类药物对冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(8):915-919.
- Yan F F, Li J J, Chen J L, et al. Effect of Qishen Yiqi Dripping Pills combined with statins on the stability of coronary atherosclerotic plaques [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2020, 40(8):915-919.
- [27] van Driest F Y, Bijns C M, van der Geest R J, et al. Utilizing (serial) coronary computed tomography angiography (CCTA) to predict plaque progression and major adverse cardiac events (MACE): Results, merits and challenges [J]. Eur Radiol, 2022, 32(5): 3408-3422.
- [28] Ahmadi A, Leipsic J, Blankstein R, et al. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression [J]. Circ Res, 2015, 117(1): 99-104.

[责任编辑 刘东博]