

# 原研和仿制氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛有效性和安全性的 Meta 分析

樊婷婷<sup>1</sup> 邵小文<sup>2</sup> 段佳林<sup>1</sup> 简宇凡<sup>3</sup> 恽艳琴<sup>1</sup> 张维<sup>1</sup> 乔逸<sup>1</sup> 王婧雯<sup>1</sup> 奚苗苗<sup>1,3</sup> 文爱东<sup>1,3</sup>

(1. 空军军医大学西京医院药剂科 西安 710032; 2. 正大天晴药业集团股份有限公司临床研究部;

3. 陕西中医药大学药学院)

**摘要 目的:**系统评价原研和仿制氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)的有效性和安全性。**方法:**计算机检索 CNKI、WanFang Data、VIP 数据库,搜集关于原研和仿制氯吡格雷治疗 UA 临床疗效的随机对照试验(RCTs),检索时限为 CNKI 1915 年 1 月 1 日~2018 年 5 月 31 日, VIP 1989 年 1 月 1 日~2018 年 5 月 31 日, WanFang Data 1990 年 1 月 1 日~2018 年 5 月 31 日。由两位研究者独立筛选文献、提取数据和评价纳入研究的偏倚风险,采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 10 个 RCTs,共 1 197 例患者,其中仿制氯吡格雷(泰嘉)组 588 例,原研氯吡格雷(波立维)组 609 例。Meta 分析结果显示:仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组在治疗 UA 时,临床疗效总有效率、心电图改善疗效总有效率、血小板计数、心血管不良事件发生率、药品不良反应发生率的差异均无统计学意义。**结论:**仿制氯吡格雷和原研氯吡格雷在治疗 UA 时的有效性和安全性差异无统计学意义,临床上可推荐仿制氯吡格雷替代原研氯吡格雷治疗 UA。

**关键词** 仿制氯吡格雷;原研氯吡格雷;不稳定型心绞痛;Meta 分析;随机对照试验

**中图分类号:**R973+.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2019)06-0363-06

## Meta-analysis of Clinical Efficacy and Safety of Original and Generic Clopidogrel Treating Unstable Angina

Fan Tingting<sup>1</sup>, Shao Xiaowen<sup>2</sup>, Duan Jialin<sup>1</sup>, Jian Yufan<sup>3</sup>, Yun Yanqin<sup>1</sup>, Zhang Wei<sup>1</sup>, Qiao Yi<sup>1</sup>, Wang Jingwen<sup>1</sup>, Xi Miaomiao<sup>1,3</sup>, Wen Aidong<sup>1,3</sup>

1. Department of Pharmacy, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi' an 710032, China;

2. Department of Clinical Research, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd;

3. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine

**ABSTRACT Objective:**To systematically assess the clinical efficacy and safety of original and generic clopidogrel in the treatment of unstable angina via a meta analysis. **Methods:**The randomized controlled trials about the clinical efficacy and safety of original and generic clopidogrel in the treatment of unstable angina were searched in the full-text database such as CNKI from January 1, 1915 to May 31, 2018; VIP from January 1, 1989 to May 31, 2018; WanFang Data from January 1, 1990 to May 31, 2018. Two reviewers independently screened studies according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and evaluated the risk of bias of the included studies. Then meta-analysis was performed using the RevMan 5.1 software. **Results:**According to the inclusion and exclusion criterion, 10 RCTs involved 1 197 patients in which 588 patients treated with generic clopidogrel and 609 patients treated with original clopidogrel. Results of Meta-analysis: there was no significant statistical difference between generic clopidogrel group and original clopidogrel group for the treatment of unstable angina, in the aspect of the clinical efficacy, the improvement of electrocardiogram, platelet count, the incidence of adverse events and the incidence of adverse reaction. **Conclusion:**There was no significant difference between generic clopidogrel and original clopidogrel by comparing the clinical efficacy and safety. Our results provided some evidences for the antiplatelet therapy and suggested that generic clopidogrel can take the place of original clopidogrel in the treatment of unstable angina.

**KEY WORDS** Generic clopidogrel; Original clopidogrel; Unstable angina; Meta-analysis; Randomized controlled trials

原研药指原创性的全球首家上市的新药<sup>[1]</sup>, 一般会申请专利保护, 又称为专利药。仿制药指以原

研药为参考对比,在剂量、安全性、效力、质量、作用及适应证等方面相似的药品<sup>[1]</sup>。仿制药价格一般为原研药的30%~40%,价格优势使其市场销售占比较大。而原研药的质量标准较高,且研究周期和临床试验时间较长,临床病例数较多,同时在专利保护期内被广泛使用,因此原研药的疗效和安全性一般都高于仿制药。仿制盐酸安非他酮上市后,美国食品药品监督管理局(FDA)在2007年上半年收到了85例报道,称患者使用仿制盐酸安非他酮替代原研药后出现了非预期的反应,其中78例报道称仿制药治疗效果不如原研药,部分患者出现了新的药品不良反应或原有药品不良反应加重,且一半以上患者换回原研药后疗效得到改善,药品不良反应减轻<sup>[1]</sup>。原研药和仿制药之间疗效上的差异,使得临床医生和患者对于原研药和仿制药的选择心存疑虑。

氯吡格雷是新型噁吩吡啶类血小板二磷酸腺苷受体拮抗药,可有效地不可逆地抑制血小板聚集<sup>[2]</sup>,临床常用于治疗脑卒中、心肌梗死、不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)。氯吡格雷的原研药(波立维,赛诺菲制药有限公司生产)于1997年在法国上市,氯吡格雷国产首仿药(泰嘉,深圳信立泰药业股份有限公司生产)于2000年在我国上市。

UA是由于冠状动脉发生硬化并伴有粥样改变、血管进一步出现堵塞并导致血供不足,心肌细胞出现急性缺血缺氧,以心前区典型的压榨样疼痛为主要表现的临床综合征<sup>[3]</sup>,是冠心病的一种,且发病率呈逐年上升及年轻化趋势<sup>[4]</sup>。UA治疗指南中明确表示,抗血栓治疗为最重要的方法之一,常用药物包括氯吡格雷及阿司匹林等。有研究报道,在同样的干预条件下,UA患者在使用氯吡格雷治疗后,总有效率达到90%,而未使用氯吡格雷组患者总有效率为62%,氯吡格雷治疗UA的临床效果好、安全性高,值得临床推广应用<sup>[5]</sup>。一般认为,原研药的有效性和安全性高于仿制药,但有研究显示,原研和仿制氯吡格雷抗血小板作用相似,临床可推荐仿制氯吡格雷替代原研氯吡格雷治疗UA<sup>[6,7]</sup>。那么,在临床仿制氯吡格雷是否可以替代原研氯吡格雷?本文拟采用Meta分析方法评价原研和仿制氯吡格雷治疗UA的有效性和安全性,为临床合理用药提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 纳入已发表、无论是否采取单盲或双盲的随机对照试验(randomized controlled trials,

RCTs)或随机交叉试验。

1.1.2 研究对象 患者年龄、性别、种族不限,有明确的临床诊断为UA,临床用药明确为仿制氯吡格雷及原研氯吡格雷。两组患者在年龄、性别、心绞痛的临床表现和心血管危险因素(如糖尿病、高血压、高血脂、吸烟史)方面差异无统计学意义。

1.1.3 干预措施 原研氯吡格雷组采用基础治疗联合原研氯吡格雷(波立维)治疗;仿制氯吡格雷组采用基础治疗联合仿制氯吡格雷(泰嘉)治疗。两组基础治疗相同,UA患者入选后均常规口服阿司匹林肠溶片,并可根据病情选用 $\beta$ 受体阻断药、血管紧张素转换酶抑制药、钙拮抗药、硝酸酯类药物、普通肝素或低分子肝素。

1.1.4 结局指标 含有以下之一即可被纳入:①血小板计数;②临床疗效,包括总有效率和显效率;③心电图改善疗效,包括总有效率和显效率;④心血管不良事件,包括路脑出血、心肌梗死、心源性死亡等;⑤药品不良反应,包括消化道出血、牙龈出血、痰中带血、皮疹等。

### 1.2 文献排除标准

纳入研究涉及以下任一项均可排除:①重复发表文献;②数据无法提取文献;③试验组采用出厂不详或非国产首仿品牌的仿制氯吡格雷;④动物对照研究;⑤非或半随机对照试验;⑥UA合并其他重要严重疾病的研究。

### 1.3 文献检索策略

计算机检索CNKI、WanFang Data、VIP等中文文献数据库,搜集关于原研和仿制氯吡格雷治疗UA临床疗效的RCTs,检索时限为:CNKI 1915年1月1日~2018年5月31日,VIP 1989年1月1日~2018年5月31日,WanFang Data 1990年1月1日~2018年5月31日。检索关键词包括:仿制氯吡格雷、原研氯吡格雷、国产氯吡格雷、进口氯吡格雷、泰嘉、波立维、不稳定型心绞痛、冠心病、临床疗效、有效性、安全性,同类关键词用“or”连接,不同类关键词用“and”连接。

### 1.4 文献筛选和数据提取

由两名研究者根据纳入排除标准独立筛选文献、提取资料,并交叉核对,如遇分歧,通过讨论或由第三方裁决。提取主要信息包括第一作者、发表年代、文献题目、总样本数、男女比例、干预措施、临床结局指标、随机分配方法、分配隐藏及失访报道等。

### 1.5 纳入研究的偏倚风险评价标准

运用Cochrane系统评价手册5.1版评价RCT偏

倚风险评价工具<sup>[8,9]</sup>,对纳入研究进行评价,评价条目:①随机序列的生成;②分配方案隐藏;③对受试者、试验人员和结果评估员施盲;④结果数据不完整;⑤选择性报告;⑥其他偏倚。其中其他偏倚是指在某些特定情况下出现的,如在特定试验设计中出现(交叉试验的后遗效应、群体随机试验的招募偏倚),或来源于某些特殊情况(两组的干预措施混用,例如受试者共用他们的药物)或特定临床环境等。针对每一项研究结果,对上述 6 条内容做出“低偏倚风险”、“高偏倚风险”和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚风险不确定)的判断。

1.6 统计方法

采用 RevMan 5.1 软件进行 Meta 分析。计数数据,如临床疗效总有效率、心电图改善疗效总有效率等用比值比(odds ratio, OR)作为效应分析统计量;计量数据,如血小板计数采用均数差(mean difference, MD)作为效应分析统计量,两者均以 95% 置信区间(confidence interval, CI)表示。采用 Cochrane Q 检验对各纳入研究结果进行异质性检验,并用  $I^2$  来评价异质性的程度。当  $P > 0.1, I^2 \leq 50\%$  时,各研究结果的异质性无统计学意义,采用固定效应模型进行 Meta 分析,否则采用随机效应模型进行 Meta 分析。对可能导致异质性的因素进行亚组分析或敏感性分析;使

用 Stata 12 软件对纳入文献进行发表偏倚检验。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步筛选到符合条件的文献 569 篇:CNKI 426 篇, VIP 74 篇, WanFang Data 69 篇。根据纳入排除标准最终纳入 10 篇<sup>[6,7,10-17]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

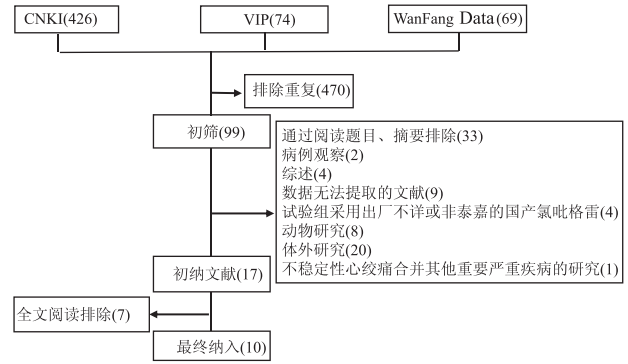


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果

最终纳入 10 项研究,均为前瞻性 RCTs,仅 2 项提及随机数字法,10 项研究均未报道是否采用盲法及分配方案隐藏。纳入研究的基本特征见表 1,纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

| 纳入研究                     | 例数 (T/C) | 平均年龄 (岁)                       | 干预措施  |   | 疗程   | 结局指标     |
|--------------------------|----------|--------------------------------|---|---|------|----------|
|                          |          |                                | T   | C   |      |          |
| 朱永锋 2004 <sup>[6]</sup>  | 20/20    | 63.55 ± 11.38                  | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 1 周  | ①⑧       |
| 侯绍华 2013 <sup>[7]</sup>  | 41/42    | -                              | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷                            | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷                            | -    | ③④       |
| 姚涛 2011 <sup>[10]</sup>  | 24/24    | 78.5 ± 3.2                     | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 1 月  | ①②③④⑤⑥⑦⑧ |
| 孔印琢 2011 <sup>[11]</sup> | 120/120  | 63 ± 5                         | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 14 d | ②③⑦⑧     |
| 王群让 2009 <sup>[12]</sup> | 101/99   | 54.5                           | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 1 月  | ②③⑦⑧     |
| 王华 2010 <sup>[13]</sup>  | 32/32    | 50 ~ 75                        | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 6 月  | ②⑦⑧      |
| 陈军 2011 <sup>[14]</sup>  | 61/62    | (51.2 ± 8.9)/<br>(53.8 ± 10.1) | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷(75 mg, qd)                 | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷(75 mg, qd)                 | 4 周  | ②③⑦⑧     |
| 朱晓东 2011 <sup>[15]</sup> | 60/60    | (47.1 ± 9.8)/<br>(49.7 ± 11.1) | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷(75 mg, qd)                 | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷(75 mg, qd)                 | 4 周  | ③⑦⑧      |
| 武永胜 2013 <sup>[16]</sup> | 40/40    | (55 ~ 75)/<br>(54 ~ 77)        | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 30 d | ①④⑦⑧     |
| 杨玉桓 2011 <sup>[17]</sup> | 89/110   | 59.5 ± 9.5                     | 阿司匹林 + 常规治疗 + 仿制氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 阿司匹林 + 常规治疗 + 原研氯吡格雷(首剂 300 mg, 维持剂量 75 mg, qd) | 60 h | ①②④⑤⑥    |

注:T:仿制氯吡格雷;C:原研氯吡格雷;-:未描述;①血小板聚集率;②临床疗效;③心电图改善疗效;④血小板计数;⑤凝血酶原时间(PT);⑥活化部分凝血酶原时间(APTT);⑦心血管不良事件;⑧药品不良反应。

表2 纳入研究的偏倚风险评价结果

| 纳入研究                     | 随机序列生成    | 分配隐藏 | 盲法  | 结果数据不完整 | 选择性报告 | 其他偏倚 |
|--------------------------|-----------|------|-----|---------|-------|------|
| 朱永锋 2004 <sup>[6]</sup>  | 不清楚       | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |
| 侯绍华 2013 <sup>[7]</sup>  | 不清楚       | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |
| 姚涛 2011 <sup>[10]</sup>  | 不清楚       | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |
| 孔印琢 2011 <sup>[11]</sup> | 不清楚       | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |
| 王群让 2009 <sup>[12]</sup> | 不清楚       | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |
| 王华 2010 <sup>[13]</sup>  | 不清楚       | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |
| 陈军 2011 <sup>[14]</sup>  | 低风险(随机数字) | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |
| 朱晓东 2011 <sup>[15]</sup> | 不清楚       | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |
| 武永胜 2013 <sup>[16]</sup> | 不清楚       | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |
| 杨玉桓 2011 <sup>[17]</sup> | 低风险(随机数字) | 不清楚  | 不清楚 | 不清楚     | 不清楚   | 不清楚  |

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 临床疗效总有效率 共纳入 6 项研究<sup>[7,10~14]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,氯吡格雷仿制和原研药两组的临床疗效总有效率差异无统计学意义 [OR = 0.76, 95% CI(0.47, 1.20), P = 0.24], 见图 2。

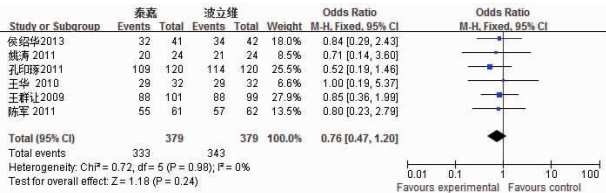


图 2 仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组临床疗效总有效率比较的 Meta 分析

2.3.2 临床疗效显效率 共纳入 6 项研究<sup>[7,10~14]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组临床疗效显效率的差异无统计学意义 [OR = 0.74, 95% CI(0.53, 1.02), P = 0.07], 见图 3。

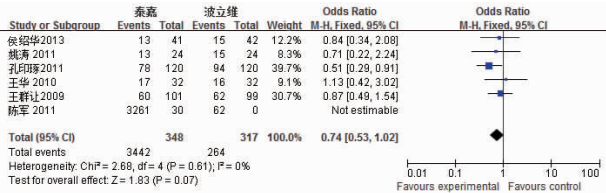


图 3 仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组临床疗效显效率比较的 Meta 分析

2.3.3 心电图改善疗效总有效率 共纳入 6 项研究<sup>[7,10~12,14,15]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,氯吡格雷仿制和原研药两组的心电图改善疗效总有效率差异无统计学意义 [OR = 0.75, 95% CI(0.52, 1.08), P = 0.12], 见图 4。

2.3.4 心电图改善疗效显效率 共纳入 6 项研究<sup>[7,10~12,14,15]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组心电图改善疗效显效率的差异无统计学意义 [OR = 0.95, 95% CI(0.72, 1.25), P = 0.70], 见图 5。

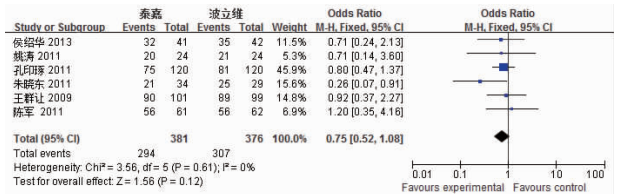


图 4 仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组心电图改善疗效总有效率比较的 Meta 分析



图 5 仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组心电图改善疗效显效率比较的 Meta 分析

2.3.5 血小板计数 共纳入 4 项研究<sup>[7,10,16,17]</sup>。固定效应模型 Meta 分析结果显示,仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组血小板计数的差异无统计学意义 [MD = 3.31, 95% CI(-4.53, 11.14), P = 0.41], 见图 6。

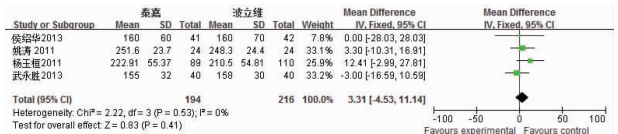


图 6 仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组血小板计数比较的 Meta 分析

2.3.6 心血管不良事件发生率 7 项研究<sup>[10~16]</sup>报道了心血管不良事件发生率,包括脑出血、心肌梗死、心源性死亡等。其中 3 项研究<sup>[10,11,13]</sup>结果中显示心血管不良事件发生率为 0。固定效应模型 Meta 分析结果显示,仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组心血管不良事件发生率的差异无统计学意义 [OR = 1.17, 95% CI(0.61, 2.23), P = 0.63], 见图 7。

2.3.7 药品不良反应发生率 8 项研究<sup>[6,10~16]</sup>报道了药品不良反应发生率,包括消化道出血、牙龈出



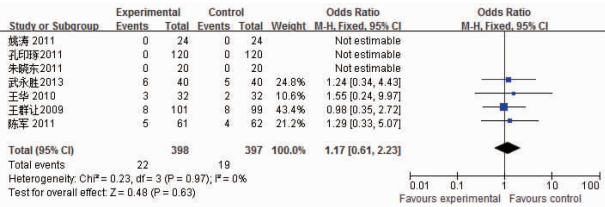


图 7 仿制氯吡格雷和原研氯吡格雷心血管事件发生率比较的 Meta 分析

血、痰中带血、皮疹等。固定效应模型 Meta 分析结果显示,氯吡格雷仿制和原研药两组药品不良反应发生率差异无统计学意义 [OR = 0.81, 95% CI (0.45, 1.44), P = 0.47], 见图 8。

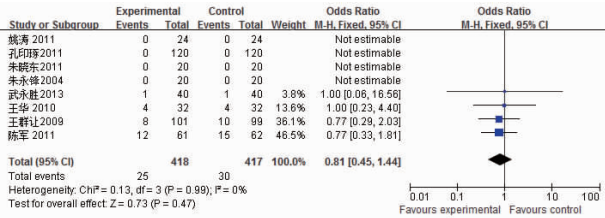


图 8 仿制氯吡格雷和原研氯吡格雷药品不良反应发生率比较的 Meta 分析

2.3.8 其他 4 项研究<sup>[6,10,16,17]</sup>提及血小板凝聚力的改变对比,但因单位或测定方法及其他限制,无法纳入 Meta 分析指标,但各项研究均提及原研和仿制氯吡格雷血小板聚集率改变的差异无统计学意义。2 项研究<sup>[10,17]</sup>提及凝血酶原时间对比变化,其结果均显示原研和仿制氯吡格雷在凝血酶原时间改变方面差异无统计学意义。

### 2.4 敏感性分析

本研究采用不同效应量进行敏感性分析:①连续性变量采用标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 进行敏感性分析;②二分类变量采用相对危险度 (risk ratio, RR) 进行敏感性分析。不同效应量的改变并未改变研究结果的方向和显著性,敏感性结果均一致,表明本研究结果较稳健。

### 2.5 发表偏倚

采用 begg 法得出 P = 0.333, 采用 egger 法得出 P = 0.89, 差异均无统计学意义, 表明纳入文献无明显发表偏倚。

## 3 讨论

氯吡格雷是一种新型噁吩并吡啶类血小板二磷酸腺苷受体拮抗药,可以有效地不可逆地抑制血小板聚集,是临床上应用最为广泛的血小板抑制药,在 UA 的治疗中发挥着重要的作用。对比仿制氯吡格

雷组和原研氯吡格雷组在临床疗效总有效率、临床疗效显效率、心电图改善疗效总有效率、心电图改善疗效显效率、血小板计数等结果显示,仿制和原研氯吡格雷在临床有效性方面差异无统计学意义;对比仿制氯吡格雷组和原研氯吡格雷组在心血管不良事件发生率、药品不良反应发生率结果显示,仿制和原研氯吡格雷在安全性方面差异无统计学意义。仿制和原研氯吡格雷治疗 UA 的有效性和安全性的差异均无统计学意义,根据合理用药安全、有效、经济的原则,临床上可推荐仿制氯吡格雷替代原研氯吡格雷进行 UA 治疗。

纳入研究的患者均为 UA 患者,包括拒绝手术者和拟行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 者,亦有研究则排除已行或拟行 PCI 者。所有患者均常规服用阿司匹林 (剂量为 75 ~ 300 mg · d<sup>-1</sup>), 根据病情需要服用其他相关药物,包括血管紧张素转换酶抑制剂、β 受体阻断药、钙拮抗药、硝酸酯类药、他汀类药、普通肝素或低分子肝素等。纳入研究的氯吡格雷随访时间 2.5 d、1 周、2 周、1 个月和 6 个月,涉及短期、中期及长期随访研究。因此,本研究的局限性包括不能就氯吡格雷随访时间进行深入探讨,不能排除其他药物对本研究结论可靠性的影响;且纳入文献为 10 篇中文文献,数量少,质量低,样本量小,仅 2 项采用随机数字生成法,10 项均未提及分配隐藏情况及其他偏倚来源,均未报道单盲或双盲对照试验。故本研究外推性并不理想,尚需开展更多大规模、多中心、高质量的随机对照试验进一步验证,为临床合理用药提供科学依据。

## 参 考 文 献

- 1 张程亮, 杜光. 国外对原研药与仿制药的临床治疗等同性评价研究进展[J]. 药品评价, 2010, 7(20): 23-27
- 2 张环, 赵志敬, 李伟杰, 等. 国产与进口氯吡格雷对行介入治疗的不稳定型心绞痛患者抗血小板作用效果比较[J]. 心脏杂志, 2008, 20(4): 464-466
- 3 Paras I, Bakhsh A, Hussain G. Early outcome of coronary artery bypass grafting in patients with understable angina [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2014, 26(3): 283-285
- 4 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2016 概要[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(7): 617-622
- 5 许锋成. 氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(8): 29-30
- 6 朱永锋, 李继福, 李贵双, 等. 国产和进口氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血小板功能的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, 12(6): 377-379

(下转第 375 页)

(上接第 367 页)

- 7 侯绍华, 郭鹏, 刘日辉, 等. 国产氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 临床论坛, 2013, 15(9): 37
- 8 The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5. 1. 0 [EB/OL]. (2011-03) [2018-06-22] <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
- 9 周晓英, 舒琦瑾. 康莱特联合肝动脉介入治疗中晚期原发性肝癌的系统评价[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(6): 33-39
- 10 姚涛. 国产或进口氯吡格雷对高龄不稳定型心绞痛患者疗效[J]. 中国医学工程, 2011, 19(5): 128-129
- 11 孔印琢. 国产氯吡格雷治疗不稳定心绞痛的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 11(9): 312-313
- 12 王群让. 国产氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 山西医药杂志, 2009, 11(38): 971-972
- 13 王华. 国产和进口氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛疗效比较[J]. 医学综述, 2010, 6(16): 1912-1913
- 14 陈军. 国产氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2011, 5(4): 14-15
- 15 朱晓东, 杜曼, 董金虎, 等. 国产氯吡格雷治疗不稳定心绞痛疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 12(6): 141-142
- 16 武永胜, 程连赛. 国产与进口氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的对照研究[J]. 临床合理用药, 2013, 1(6): 8-9
- 17 杨玉恒, 孙中华, 熊国均, 等. 等剂量国产与进口氯吡格雷对不稳定型心绞痛患者血小板聚集率及凝血系统影响的等效性研究[J]. 临床荟萃, 2011, 26(9): 748-751

(2018-09-25 收稿 2019-02-22 修回)