

维格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效与安全性的系统评价

刘金永^{1,2*}, 陆瑶², 葛卫红¹, 周长江^{1#} (1. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008; 2. 中国药科大学药学院, 南京 210009)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2647-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.20

摘要 目的: 系统评价维格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效和安全性。方法: 计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数据库中关于维格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的随机对照试验(RCT), 采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。结果: 共纳入6项RCT, 合计10 730例患者。Meta分析结果显示, 在降低患者糖化血红蛋白水平方面, 试验组与对照组疗效相当, 差异无统计学意义[WMD=0.02, 95%CI(-0.05, 0.09), $P=0.56$]; 在降低空腹血糖水平方面, 试验组显著优于对照组, 差异有统计学意义[WMD=0.35, 95%CI(0.16, 0.54), $P<0.000$]; 在降低体质量方面, 试验组显著优于对照组, 差异有统计学意义[WMD=-1.52, 95%CI(-1.90, -1.14), $P<0.000$]; 在低血糖发生率方面, 试验组显著低于对照组, 差异有统计学意义[RR=0.37, 95%CI(0.15, 0.90), $P=0.03$]。结论: 维格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病安全有效, 其降糖疗效优于二甲双胍联合磺脲类或噻唑烷二酮类, 且不出现二甲双胍联合磺脲类或噻唑烷二酮类引起的体质量增加, 以及二甲双胍联合磺脲类易致的低血糖。由于纳入研究较少, 该结论尚需大样本、多中心RCT进一步验证。

关键词 维格列汀; 二甲双胍; 2型糖尿病; 系统评价; 疗效; 安全性

Efficacy and Safety of Vildagliptin Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review

LIU Jin-yong^{1,2}, LU Yao², GE Wei-hong¹, ZHOU Chang-jiang¹ (1. Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of vildagliptin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus systematically. METHODS: Retrieved from PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, CNKI and Wanfang database, RCTs about vildagliptin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus were collected according to inclusion and exclusion criteria. References of included studies were also retrieved. Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 statistical software provided by Cochrane network. RESULTS: 6 RCT were involved, including 10 730 patients. Results of Meta-analysis showed that: there was no statistical significance in therapeutic efficacy of the improvement of HbA_{1c} between trial group and control group [WMD=0.02, 95%CI(-0.05, 0.09), $P=0.56$]; the improvement of FBG in control group was better than in trial group; there was statistical significance [WMD=0.35, 95%CI(0.16, 0.54), $P<0.000$]; the improvement of body weight in trial group was better than in control group; there was statistical significance [WMD=-1.52, 95%CI(-1.90, -1.14), $P<0.000$]. The incidence of hypoglycemia in trial group was significantly lower than control group; there was statistical significance [RR=0.37, 95%CI(0.15, 0.90), $P=0.03$]. CONCLUSIONS: Vildagliptin combined with metformin is safe and effective in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Its effect was non-inferior to that of metformin combined with sulfonylurea or thiazolidinedione. Vildagliptin combined with metformin dose not show the similar effect on body weight gain as metformin combined with sulfonylurea or thiazolidinedione and the incidence of hypoglycemia as metformin combined with thiazolidinedione.

KEYWORDS Vildagliptin; Metformin; Type 2 diabetes mellitus; Systematic review; Efficacy; Safety

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)的主要病理表现为胰岛β细胞功能性损害, 临床表现为以慢性高血糖

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: Ljy1324@163.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 临床药学。电话: 025-83105838。E-mail: gyzhouhj@aliyun.com

为主要特征的代谢性疾病^[1]。世界卫生组织(WHO)统计显示, 全世界有3.47亿糖尿病患者^[2]; 我国糖尿病患病率逐年升高, 目前糖尿病患者约9 240万^[3], 其中90%属于T2DM。严格的控制血糖是减少糖尿病患者并发症、提高患者生活质量的关键。但是在现有的药物治疗下, 长期控制血糖仍不理想, 因此联合应用降糖药物是目前控制血糖的主要措施。二甲双胍

(Metformin, MET)是多个糖尿病治疗指南推荐的一线治疗药物^[4],既可单药治疗也可联合其他降糖药物如磺脲类(SUs)或噻唑烷二酮类(TZDs)等应用^[5]。维格列汀(Vildagliptin, Vilda)是一种高选择性的二肽基肽酶(Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂,通过增强胰岛 α 细胞和 β 细胞对葡萄糖的反应来控制血糖^[6]。目前尚没有比较Vilda联合MET与MET联合其他口服降糖药(Oral antihyperglycemic agent, OHA)治疗T2DM的Meta分析,而现有的随机对照试验(RCT)对于Vilda联合MET治疗T2DM的有效性和安全性的比较存在差异。因此,本研究通过对Vilda联合MET治疗T2DM的RCT进行Meta分析,探讨两药联合治疗T2DM的有效性和安全性,以为临床合理用药提供更可靠的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 RCT;无论是否采用盲法;语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 年龄 >18 岁;以WHO或美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)标准诊断为T2DM的患者;性别不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者Vilda+MET;对照组患者MET+一种其他OHA治疗。两组患者用药剂量及疗程均不限。

1.1.4 结局指标 疗效指标为①糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;②空腹血糖(FBG)水平;③体质量变化。安全性指标为④低血糖发生率。

1.1.5 排除标准 ①研究对象为非T2DM;②非RCT试验;③其他DPP-4抑制剂联合MET作为对照组;④随访时间 <12 周;⑤无法获取全文;⑥未提供充分原始数据且向原作者索取数据无果的研究。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、EMBase、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库中关于Vilda联合MET治疗T2DM的RCT,检索时限均为建库至2013年12月,并追溯纳入研究的参考文献。检索词包括:“二甲双胍”“Vilda”“2型糖尿病”“临床研究”“type 2 diabetes mellitus”“type II diabetes mellitus”“T2DM”“metformin”“vildagliptin”“vildagliptin-metformin combination”“dipeptidyl peptidase-4”“DPP-4 inhibitor”“controlled clinical trial”“randomized controlled trial”“clinical trial, randomized”等。

以PubMed为例,具体检索策略如下:

#1 diabetes mellitus or type 2 or type II diabetes mellitus or type 2 diabetes mellitus or T2DM or type 2 diabetes

#2 metformin

#3 vildagliptin or vildagliptin-metformin combination or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor or DPP-4 inhibitor

#4 controlled clinical trial or randomized controlled trial or clinical trial or randomized

#5 #1 and #2 and #3 and #4

1.3 文献质量评价和资料提取

1.3.1 纳入文献的质量评价 纳入研究的方法学质量评价采用Cochrane Reviewer's Handbook质量评价标准进行:①随机方法是否正确;②是否实施分配隐藏;③是否实施盲法(对患者及研究结果评价者实施盲法);④有无失访或退出,如果有,

是否采用意向性治疗(ITT)分析。

1.3.2 资料提取 由两位评价员独立按照纳入和排除标准筛选文献,根据用事先设计的资料提取表格及信息并交叉核对,主要内容:①一般资料,包括题目、作者姓名、发表日期和文献来源;②研究特征,包括研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性及干预措施;③结局指标。如遇分歧通过讨论或根据第三位评价员的意见协商解决。

1.4 统计学方法

采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR),计量资料采用加权均数差(WMD),各效应量均以95%可信区间(CI)表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验。如果各研究间有统计学同质性($P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$)时,采用固定效应模型进行Meta分析;如果各研究间存在统计学异质性($P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$)时,分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若各研究间存在统计学异质而无临床异质性或差异无统计学意义时,可采用随机效应模型进行Meta分析;如果两组间异质性过大或无法找寻数据来源时,采用描述性分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检出有关文献474篇。其中,Cochrane图书馆49篇,PubMed 162篇,EMBase 229篇,CNKI 15篇,万方数据库19篇。按纳入与排除标准逐层筛查,最终纳入6项RCT,均为英文文献,合计10730例患者^[7-12]。其中,3项RCT对照组为MET联合SUs^[7-9],3项RCT对照组为MET联合TZDs^[10-12]。纳入研究基本信息详见表1。

2.2 纳入研究方法学质量评价

纳入的6项RCT均对患者的基线情况进行了报道,6项RCT均采用正确的随机方法和分配隐藏方法,5项RCT采用了双盲方法^[8-12],6项RCT报道了失访或退出研究的人数及原因,均采用ITT分析。除1项RCT存在中度偏倚风险外^[7],其他5项RCT发生偏倚的风险均较低^[8-12],纳入研究的文献质量均较高。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 HbA_{1c}水平变化 6项RCT均报道了治疗前后HbA_{1c}的水平变化,各研究结果间有异质性($P < 0.10$, $I^2 = 81\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组比较差异无统计学意义[WMD=0.02, 95%CI(-0.05, 0.09), $P = 0.56$],说明两组在降低患者HbA_{1c}水平方面疗效相当。根据不同的对照组进一步行亚组分析。①与SUs+MET组比较,结果试验组与SUs+MET组在降低患者HbA_{1c}水平方面疗效相当,差异无统计学意义[WMD=0.04, 95%CI(-0.02, 0.11), $P = 0.21$];②与TZDs+MET组比较,结果试验组与TZDs+MET组在降低HbA_{1c}水平方面疗效相当,差异无统计学意义[WMD=-0.00, 95%CI(-0.16, 0.16), $P = 0.97$]

2.3.2 FBG水平变化 6项RCT均报道了治疗前后FBG的水平变化,各研究结果间有异质性($P = 0.01$, $I^2 = 66\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组在降低患者FBG方面显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义[WMD=0.35, 95%CI(0.16, 0.54), $P < 0.000$]。根据不同的对照组进一步行亚组分析。①与SUs+MET组比较,结果SUs+MET组在降低患者FBG方面显著优于试验组,差异

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General characteristics of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	平均年龄, 岁	体质量指数, kg/m ²	病程, 年	HbA _{1c} , %	FPG, mmol/L	干预措施	疗程, 周	结局指标
Blonde L(2009) ^[7]	试验组	1 776	55.30 ± 10.50	32.40 ± 4.90	5.10 ± 4.80	7.99 ± 0.88	9.34 ± 2.38	Vilda 100 mg, qd+MET ≥ 1 000 mg/d	12	①②③④
	对照组	888	56.20 ± 10.20	32.40 ± 5.10	5.20 ± 4.70	7.97 ± 0.86	9.33 ± 2.22	TZDs+MET ≥ 1 000 mg/d		
Boli G(2008) ^[8]	试验组	295	56.30 ± 9.30	32.20 ± 5.60	6.40 ± 4.90	8.40 ± 1.00	10.90 ± 2.60	Vilda 50 mg, bid+MET ≥ 1 500 mg/d	24	①②③④
	对照组	281	57.00 ± 9.70	32.10 ± 5.10	6.40 ± 5.20	8.40 ± 0.90	11.00 ± 2.70	Pioglitazone 30 mg, qd+MET ≥ 1 500 mg/d		
Boli G(2009) ^[9]	试验组	295	56.30 ± 9.30	32.20 ± 5.60	6.40 ± 4.90	8.40 ± 1.00	10.90 ± 2.60	Vilda 50 mg, bid+MET ≥ 1 500 mg/d	52	①②③④
	对照组	281	57.00 ± 9.70	32.10 ± 5.10	6.40 ± 5.20	8.40 ± 0.90	11.00 ± 2.70	Pioglitazone 30 mg, qd+MET ≥ 1 500 mg/d		
Ferranini E(2009) ^[10]	试验组	1 396	57.50 ± 9.06	31.80 ± 5.27	5.71 ± 5.18	7.31 ± 0.64	9.16 ± 2.29	Vilda 50 mg, bid+MET ≥ 1 500 mg/d	52	①②③④
	对照组	1 393	57.46 ± 9.28	31.69 ± 5.25	5.75 ± 5.03	7.30 ± 0.65	9.16 ± 2.23	Glimepiride 2~6 mg+MET ≥ 1 500 mg/d		
Filozof C(2010) ^[11]	试验组	513	59.20 ± 9.90	31.20 ± 5.00	6.40 ± 5.10	8.50 ± 1.00	10.80 ± 2.80	Vilda 50 mg bid+MET ≥ 1 500 mg/d	54	①②③④
	对照组	494	59.70 ± 10.20	30.80 ± 5.00	6.80 ± 5.30	8.50 ± 1.00	10.60 ± 2.80	Gliclazide 80~320 mg+MET ≥ 1 500 mg/d		
Matthews DR(2010) ^[12]	试验组	1 562	57.50 ± 9.07	31.90 ± 5.30	5.70 ± 5.20	7.30 ± 0.70	9.20 ± 2.30	Vilda 50 mg, bid+MET ≥ 1 500 mg/d	104	①②③④
	对照组	1 556	57.50 ± 9.19	31.70 ± 5.30	5.70 ± 5.00	7.30 ± 0.70	9.20 ± 2.20	Glimepiride 2~6 mg+MET ≥ 1 500 mg/d		

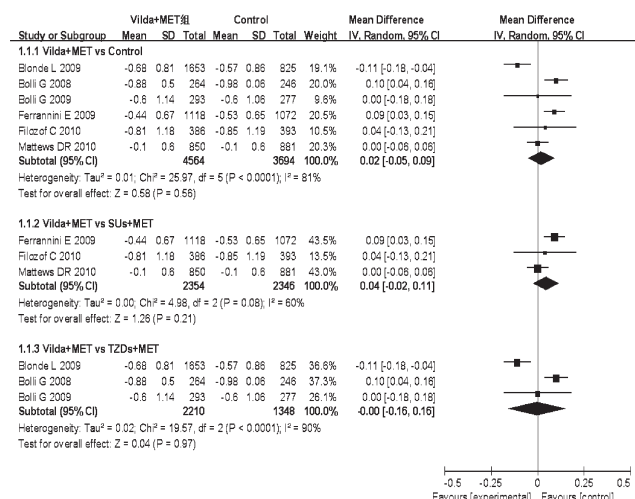


图 1 两组患者HbA_{1c}水平的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of HbA_{1c} levels in 2 groups

有统计学意义[WMD=0.16, 95% CI(0.02, 0.29), $P=0.02$]; ②与TZDs+MET组比较, 结果TZDs+MET组在降低患者FPG方面亦显著优于试验组, 两组比较差异有统计学意义[WMD=0.53, 95% CI(0.29, 0.77), $P<0.000$].

2.3.3 体质量变化 6项RCT均报道了治疗前后体质量变化, 各研究结果间有异质性($P<0.000$, $I^2=79%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 两组比较差异有统计学意义[WMD=-1.52, 95% CI(-1.90, -1.14), $P<0.000$], 说明试验组在降低患者体质量变化方面显著优于对照组。根据不同的对照组进一步行亚组分析。①与SUs+MET组比较, 结果试验组在降低患者体质量变化方面显著优于SUs+MET组, 两组比较差异有统计学意义[WMD=-1.60, 95% CI(-1.84, -1.35), $P<0.000$]; ②与TZDs+MET组比较, 结果试验组在降低患者体质量变化方面显著优于TZDs+MET组, 两组比较差异有统计学意义[WMD=-1.56, 95% CI(-2.36, -0.75), $P<0.000$].

2.3.4 低血糖发生率 6项RCT均报道了治疗过程中低血糖发生率, 各研究结果间存在异质性($P<0.10$, $I^2=85%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 试验组患者低血糖发生率显著低于对照组, 两组比较差异有

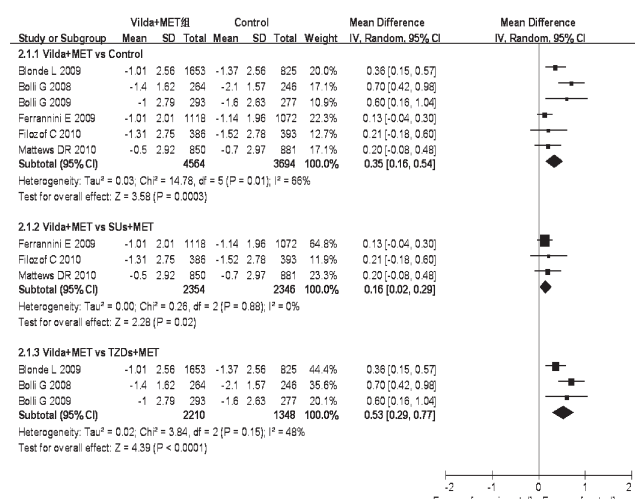


图 2 两组患者FBG水平的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of FBG levels in 2 groups

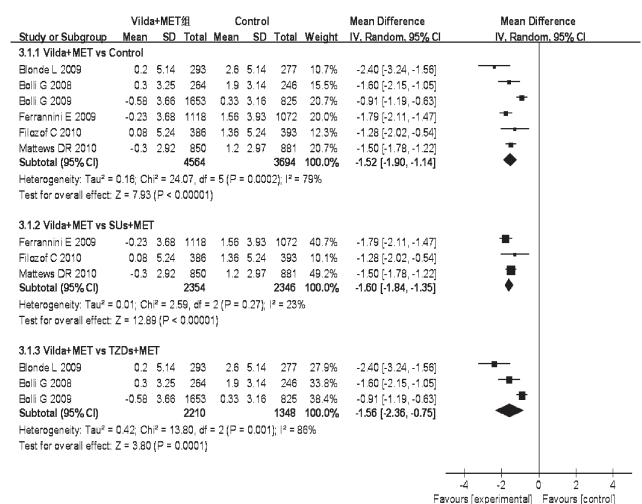


图 3 两组患者体质量变化的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of body weight in 2 groups before and after treatment

统计学意义[RR=0.37, 95% CI(0.15, 0.90), $P=0.03$]. 根据不同的对照组进一步行亚组分析。①与SUs+MET组比较, 结果试验组患者低血糖发生率显著低于SUs+MET组, 两组比较差

异有统计学意义[RR=0.16, 95% CI(0.08, 0.30), $P < 0.000$]; ②与TZDs+MET组比较, 结果试验组患者低血糖发生率与TZDs+MET组相当, 两组比较差异无统计学意义[RR=2.07, 95% CI(0.71, 6.03), $P = 0.18$]。

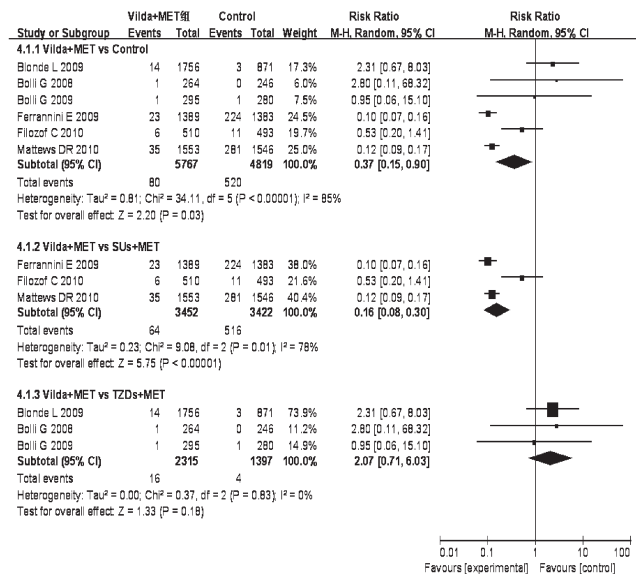


图4 两组患者低血糖发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of hypoglycemia in 2 groups

3 讨论

本系统评价结果显示, Vilda+MET能有效控制T2DM患者的血糖, 显著降低HbA_{1c}水平、FBG水平。在降低HbA_{1c}水平方面, 试验组与SUs+MET组或TZDs+MET组疗效相当, 差异均无统计学意义; 在降低FBG水平方面, SUs+MET组或TZDs+MET组均显著优于试验组, 差异有统计学意义。由于HbA_{1c}和FBG关联性较低且FBG易受各种因素影响引起血糖波动, 因此以HbA_{1c}和FBG为疗效判断指标结果不一致。

在体质量变化方面, 试验组显著优于SUs+MET组或TZDs+MET组, 差异均有统计学意义。与基线情况比较, 6项RCT中, 有3项RCT显示试验组的患者呈现了不同程度的体质量下降的趋势, 其他3项RCT显示试验组的患者出现了轻度体质量增加, 而SUs+MET组或TZDs+MET组体质量均出现了不同程度的增加。由于纳入研究的患者均接受了饮食和运动治疗, 因此减轻体质量可能是试验组治疗T2DM比较突出的优势。

在低血糖发生率方面, 试验组低血糖发生率显著低于SUs+MET组, 两组比较差异有统计学意义; 与TZDs+MET组相当, 两组比较差异无统计学意义。

本系统评价对纳入研究的各结局指标进行了异质性分析, 其原因可能是各研究间患者基线情况、给药剂量和频次、用药疗程等存在差异。

本系统评价的局限性: 虽然纳入研究的RCT方法学质量较高, 但也存在一定的选择偏倚、实施偏倚和测量偏倚的可能性, 在药物选择、给药剂量及频次、疗程等方面不统一, 影响了评价结果; 检索文献限定为中文和英文, 存在发表偏倚; 本系统评价纳入的研究结果多为实验室检测指标, 与患者生存质量密切相关的结局指标报道很少, 因此Vilda+MET能否改善长期的血糖控制尚需进一步研究。

综上所述, Vilda+MET联合治疗T2MD安全、有效, 其降糖疗效不劣于SUs+MET或TZDs+MET, 且不出现在SUs+MET或TZDs+MET产生的体质量增加, 以及SUs+MET易致的低血糖等不良反应。

参考文献

- [1] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, *et al*. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy a consensus statement of the american diabetes association and the european association for the study of diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1):193.
- [2] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, *et al*. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants[J]. *Lancet*, 2011, 378(9785):31.
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, *et al*. Prevalence of diabetes among men and women in China.[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090.
- [4] Goldman-Levine JD. Beyond metformin: initiating combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(12 Suppl):44S.
- [5] Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Metformin and its clinical use: new insights for an old drug in clinical practice[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(5):907.
- [6] Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, *et al*. Mechanism of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(9):775.
- [7] Blonde L, Dagogo-Jack S, Banerji MA, *et al*. Comparison of vildagliptin and thiazolidinedione as add-on therapy in patients inadequately controlled with metformin: results of the GALIANT trial--a primary care, type 2 diabetes study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(10):978.
- [8] Bolli G, Dotta F, Rochotte E, *et al*. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(11):82.
- [9] Bolli G, Dotta F, Colin L, *et al*. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(6):589.
- [10] Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, *et al*. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(2):157.
- [11] Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(3):318.

EGFR-TKI联合全脑放疗治疗晚期非小细胞肺癌脑转移的疗效与安全性的Meta分析

王宇^{1*}, 柳汝明², 徐颖颖¹, 张相彩¹, 王怀冲¹(1.杭州市红十字会医院药剂科, 杭州 310006; 2.昆明医科大学第一附属医院临床药学科, 昆明 650031)

中图分类号 R730.53 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2651-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.21

摘要 目的:系统评价表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)联合全脑放射治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移的有效性与安全性。方法:计算机检索PubMed、EMBase、Cochrane Library、Science Citation Index、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库纳入的有关EGFR-TKI联合全脑放疗治疗晚期NSCLC脑转移的随机对照试验(RCT),采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析。结果:共纳入7项研究,合计531例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的完全缓解率[OR=2.24, 95%CI(1.05, 4.77), $P=0.04$]、部分缓解率[OR=2.98, 95%CI(1.92, 4.63), $P<0.000$]均显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义。试验组患者除皮疹发生率显著高于对照组外[OR=12.27, 95%CI(2.58, 58.42), $P<0.05$],其余不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义。结论:EGFR-TKI联合全脑放疗治疗晚期NSCLC脑转移疗效优于单独全脑放疗,且基本不增加放疗的不良反应。由于纳入研究质量不高、样本量较小,该结论尚需高质量、大样本的RCT进一步证实。

关键词 非小细胞肺癌脑转移;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;有效率;Meta分析

EGFR-TKI Combined with WBRT for NSCLC Complicating with Brain Metastasis: A Meta-analysis

WANG Yu¹, LIU Ru-ming², XU Ying-ying¹, ZHANG Xiang-cai¹, WANG Huai-chong¹(1.Dept. of Pharmacy, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310006, China; 2.Dept. of Clinical Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness of EGFR-TKI combined with whole brain radiation therapy (WBRT) for NSCLC complicating with brain metastasis. METHODS: The inclusion and exclusion criteria were established. The literatures were searched from PubMed, EMBase, Cochrane library, Science Citation Index, Chinese Biomedical Database, Chinese Journal Full-text Database, Chinese Science and Technology Academic Journal, Wanfang Medical Digital Periodicals. RCT about EGFR-TKI combined with WBRT for NSCLC complicating with brain metastasis, cohort study and case-control study were included. Meta-analysis was conducted by using Cochrane Collaboration's RevMan5.0 software, and the heterogeneous data was analyzed by descriptive qualitative analysis. RESULTS: 7 studies were included, involving 531 patients. Meta-analysis results showed that: complete remission rate of trial group [OR=2.24, 95%CI(1.05, 4.77), $P=0.04$] was significantly higher than control group [OR=2.98, 95%CI(1.92, 4.63), $P<0.000$]; there was statistical significance. The incidence of erythra in trial group was significantly higher than in control group [OR=12.27, 95%CI(2.58, 58.42), $P<0.05$], and there was no statistical significance in the incidence of other ADR between 2 groups. CONCLUSIONS: EGFR-TKI combined with WBRT is more effective than WBRT alone for NSCLC complicating with brain metastasis, and doesn't influence ADR induced by radiotherapy. Due to low quality and small-scale samples, more high quality and large-scale RCT are required for further validation of the conclusion.

KEYWORDS NSCLC complicating with brain metastasis; EGFR-TKI; Effective rate; Meta-analysis

非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)常见的并发症是脑转移,其发生率高达25%~40%^[1-3],大大影响了患者的生存质量。NSCLC转移时间较早,其中首发脑转移发生率约为10%,在整个发展阶段中脑转移发生率约为25%~38%。NSCLC一旦发生脑转移预后更差,未经治疗者的中位

生存期仅为1~2个月。全脑放疗是NSCLC脑转移治疗的标准方案,包括全脑放射治疗(Whole-brain radiation therapy, WBRT)、立体定向放射外科治疗等,或者与手术治疗相结合。全脑放疗后患者的生存期与其年龄、机体状况及转移病灶的数量和位置相关^[4-5]。治愈率可以达到近60%,但仅靠全脑放

[12] Matthews DR, Dejager S, Ahren B, *et al.* Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced

*药师,硕士。研究方向:肿瘤化疗、化疗辅助用药。E-mail: wangyuyjk@163.com

hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(9): 780.

(收稿日期:2014-01-16 修回日期:2014-06-10)