

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)联合全脑放疗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)

疗治疗的患者,生存期并不长,只有4.0~4.8个月^[3-5]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(Epidermal growth factor receptor-Tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI)是原癌基因c-erbB1的表达产物,是表皮生长因子受体(HER)家族成员之一。因其在接近80%的肿瘤细胞中的高表达以及与肿瘤细胞的增殖、生长和转移等密切相关,而作为肿瘤治疗的一个重要的靶标进行开发,主要用于上皮细胞癌的治疗。EGFR-TKI可以抑制异常激活的EGFR通路,显著改善患者的生存质量,对基因检测发现EGFR突变的患者效果最佳。

辐射可使HER在肿瘤细胞中的表达增加,过度表达的HER也与降低辐射后的肿瘤局部控制有关。在体外阻断EGFR信号已被证明可敏化细胞对辐射的影响。EGFR-TKI联合全脑放疗治疗NSCLC脑转移,可以增强全脑放疗的治疗效果,而效果增加如何,还需临床进一步证实。因此,本文采用Meta分析法比较了单纯全脑放疗和EGFR-TKI联合全脑放疗治疗晚期NSCLC脑转移的疗效与安全性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

- 1.1.1 研究设计 随机对照试验(RCT);所有研究均为双盲。
- 1.1.2 干预措施 试验组患者给予EGFR-TKI联合全脑放疗治疗,对照组患者仅给予全脑放疗治疗。排除在两组试验中添加了其他药物予以干预治疗的研究。
- 1.1.3 研究对象 治疗前行纤维支气管镜或肺穿刺活检组织病理学确诊为NSCLC患者;所有患者均经CT、MRI影像诊断有客观指标证实存在脑转移,基因测序均证实为EGFR突变阳性,有客观的可评价病灶;预计生存期>1个月;性别、民族不限。排除以下情况:①有严重慢性心脑血管疾病;②有免疫、血液系统、内分泌系统(糖尿病)疾病;③有精神障碍性疾病;④存在放疗或化疗禁忌证;⑤既往接受过手术治疗;⑥存在典型的间质性肺炎或肺纤维化,大量胸水。
- 1.1.4 结局指标 将有效性指标分为客观疗效和不良反应。包括:①完全缓解(CR)率;②部分缓解(PR)率;③不良反应发生率。按照世界卫生组织对实体瘤近期疗效判定标准制定的结局指标,CR:肿瘤完全消退超过1个月以上;PR:肿块病灶最大横径及其最大垂直径乘积缩小 $\geq 50\%$,缩小时间持续超过1个月。不良反应包括皮疹、恶心呕吐、腹泻、白细胞减少、肝功能异常等。

1.2 文献检索

计算机检索PubMed(1966.5-2013.9)、EMBase(1974.6-2013.9)、Cochrane图书馆(1996.5-2013.9)、Science Citation Index(1950.5-2013.9)、中国生物医学文献数据库(CBM, 1978.1-2013.9)、中国期刊全文数据库(CNKI, 1994.5-2013.9)、中文科技期刊全文数据库(VIP, 1989.2-2013.9)、万方数据库(1990.1-2013.9)。

国外数据库检索策略:

- #1 gefitinib
- #2 iressa
- #3 erlotinib
- #4 tarceva
- #5 icotinib
- #6 or #1~#12

- #7 whole brain Radiotherapy
- #8 WBRT
- #9 or #7~#8
- #10 randomized controlled trial [pt]
- #11 controlled clinical trial [pt]
- #12 randomized [tiab]
- #13 placebo [tiab]
- #14 drug therapy [sh]
- #15 randomly [tiab]
- #16 trial [tiab]
- #17 groups [tiab]
- #18 or #10~#17
- #19 and #6, #9, #18

国内数据库检索策略(检索均为全文检索或任意字段检索):

- #1 吉非替尼
- #2 易瑞沙
- #3 厄洛替尼
- #4 特罗凯
- #5 埃克替尼
- #6 or #1~#5
- #7 全脑放疗
- #8 随机
- #9 对照
- #10 盲法
- #11 单盲
- #12 双盲
- #13 三盲
- #14 安慰剂
- #15 or #8~#14
- #16 and #6, #7, #15

1.3 资料提取

由两名研究者独立地对符合纳入标准的研究进行质量评价和资料提取,并进行交叉核对。如有分歧,通过讨论或由第三位研究人员协助解决。对EGFR-TKI联合全脑放疗治疗晚期NSCLC脑转移的疗效及安全性进行系统全面的评估。

1.4 文献质量评价

根据“Cochrane系统评价手册5.0”评价纳入文献的方法学质量。评价项目有6个方面:产生随机序列(Sequence generation)、选择性报道(Selective outcome reporting)、数据丢失(Incomplete outcome data)、盲法(Blinding)、隐藏分配(Allocation concealment)及其他可能偏倚(Bias of other source)。根据Cochrane协作网偏倚风险评估标准评估每项指标,总结同一研究和所有纳入研究的每个结局指标偏倚风险。将每项评估结果输入Rev Man 5.0统计软件,生成偏倚风险总图和分图(Risk of bias summary and risk of bias graph)。

1.5 统计学方法

本研究采用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0统计软件进行Meta分析,所得到的计数资料采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)表示,其中连续性变量采用加权均数差(WMD)及其95%CI表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。纳入的研究采用 χ^2 检验和 I^2 检验进行异质性检验, $P > 0.1$ 且 $I^2 <$

50%提示纳入的各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型分析。当 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 \geq 50\%$ 时,提示纳入的各研究间异质性显著;首先寻找产生异质性的原因,若无临床异质性,采用随机效应模型分析,并谨慎解释结果。同时,采取亚组分析和敏感性分析以减少异质性的影响。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息及方法学质量评价结果

本研究共纳入9项RCT^[6-14],合计531例患者,其中试验组

238例,对照组293例。纳入的研究年限为2011—2013年。纳入研究基本信息详见表1。所有研究均未描述是否采用盲法;Sperduto PW的研究试验组有1例因抵制治疗而退出试验,因丢失的资料未影响结果的评价,故标注“数据完整性”项为充分^[6];其他研究均无失访的报道。有2项研究拟出了研究计划,结果部分的报道与研究计划一致,未选择性报道结果^[6-7];其他研究均未拟出研究计划,无法判断“选择性报告结果”项,均标注为“不清楚”。纳入研究方法学质量评价结果详见表2、图1。

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	例数		年龄,岁	例数	性别/女性	干预措施		随访时间	基线	结局指标
	试验组/对照组	试验组/对照组				试验组	对照组			
Sperduto PW(2013) ^[6]	41/44	61/64				全脑放疗+放疗前厄洛替尼片 150 mg, qd	全脑放疗	中位随访时间为33.6个月	未描述	剔除
Pesce GA(2012) ^[7]	16/43	45/63		23/36		全脑放疗+放疗前吉非替尼250 mg, qd	全脑放疗	随访至患者死亡	未描述	③
周 荻(2013) ^[8]	36/22	27~75		26/32		全脑放疗+放疗前吉非替尼250 mg, qd,或放疗前厄洛替尼片150 mg, qd	全脑放疗	2006.12—2012.9	未描述	①②③
刘 萍(2013) ^[9]	52/52	54/51		56/48		全脑放疗+放疗前吉非替尼250 mg, qd	全脑放疗	2007.1—2012.12	可比	①②③
吴庭安(2012) ^[10]	18/35	18~65				全脑放疗+放疗前吉非替尼250 mg, qd	全脑放疗	14个月	可比	①②
肖 颖(2011) ^[11]	24/22	60~78		3/43		全脑放疗+放疗前吉非替尼250 mg, qd	全脑放疗	3~24个月	组间性别有差异	①②③
伊生勇(2012) ^[12]	21/21	46~68		12/30		全脑放疗+放疗前吉非替尼250 mg, qd	全脑放疗	2006.3—2011.3	可比	①②
周 迪(2013) ^[13]	32/35	39~75		31/36		全脑放疗+同时厄洛替尼片 150 mg, qd	全脑放疗	2009.1—2013.4	未描述	①②③
Fu H(2012) ^[14]	38/123	38~77		104/57		全脑放疗+放疗前吉非替尼片 250 mg, qd	全脑放疗	2001.1—2010.1	组间性别有差异	①②③

表2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	产生随机序列	选择性报道	结果数据完整性	盲法	隐藏分配	其他可能偏倚
Sperduto PW(2013) ^[6]	是	有	是	不清楚	是	不清楚
Pesce GA(2012) ^[7]	是	有	否	不清楚	是	不清楚
周 荻(2013) ^[8]	否	不清楚	否	不清楚	否	不清楚
刘 萍(2013) ^[9]	不清楚	不清楚	否	不清楚	不清楚	不清楚
吴庭安(2012) ^[10]	不清楚	不清楚	否	不清楚	不清楚	不清楚
肖 颖(2011) ^[11]	否	不清楚	否	不清楚	否	不清楚
伊生勇(2012) ^[12]	否	不清楚	否	不清楚	否	不清楚
周 迪(2013) ^[13]	否	不清楚	否	不清楚	否	不清楚
Fu H(2012) ^[14]	否	不清楚	否	不清楚	否	不清楚

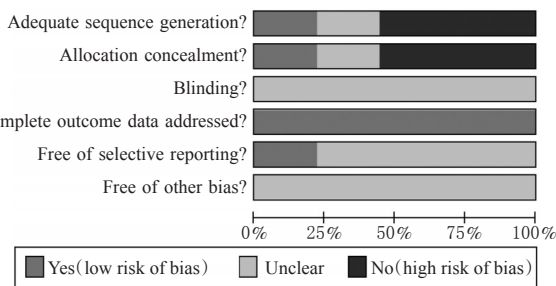


图1 纳入研究的方法学质量总图

Fig 1 The methodological quality of the included studies

2.2 Meta分析结果

2.2.1 CR率 7项研究(531例患者)报道了CR率^[8-14]。各研究间无统计学异质性($P=0.66, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者CR率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=2.24, 95% CI (1.05, 4.77), $P=0.04$]。

2.2.2 PR率 7项研究(531例患者)报道了PR率^[8-14]。各研究间无统计学异质性($P=0.66, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者PR率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=2.98, 95% CI (1.92,

4.63), $P<0.000$]。

2.2.3 不良反应 6项研究报道了不良反应发生情况^[7-9,11,13-14]。按照不良反应的类型分为6个亚组进行分析,详见表3、图4。

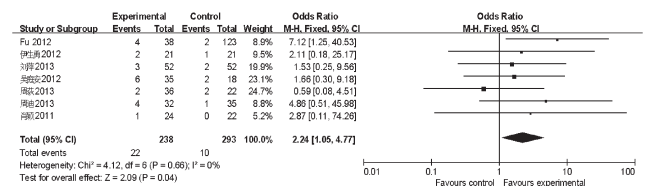


图2 两组患者CR率的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis of forest plot of complete response rate between 2 groups

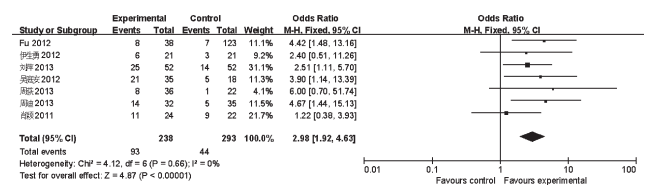


图3 两组患者PR率的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of forest plot of PR rate between 2 groups

表3 纳入研究不良反应的Meta分析结果

Tab 3 Meta-analysis of ADR of included studies

不良反应类型	纳入研究	统计效应模型	OR, 95% CI	P
皮疹	5 ^[7,9,13-14]	有差异	12.27, (2.58, 58.42)	<0.05
恶心/呕吐	5 ^[7,9,11,14]	无差异	1.31, (0.61, 2.84)	>0.05
腹泻	6 ^[7,9,11,13-14]	无差异	2.97, (0.81, 10.81)	>0.05
白细胞减少	5 ^[8,9,11,13-14]	无差异	0.62, (0.15, 2.50)	>0.05
乏力	3 ^[7,9,14]	无差异	0.70, (0.38, 1.26)	>0.05
肝功能异常	3 ^[7,8,11]	无差异	1.69, (0.46, 6.23)	>0.05

2.3 发表偏倚分析

以两组患者皮疹发生率为指标绘制倒漏斗图,详见图5。结果,倒漏斗图出现不对称,提示存在发表性偏倚的可能性较大。

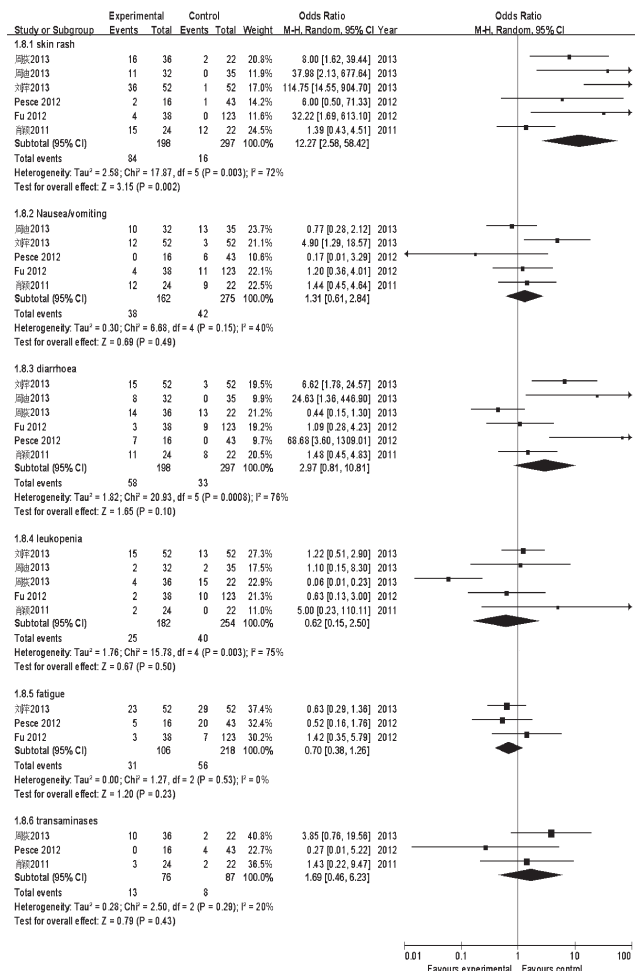


图4 两组患者不良反应的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of forest plot of ADR between 2 groups

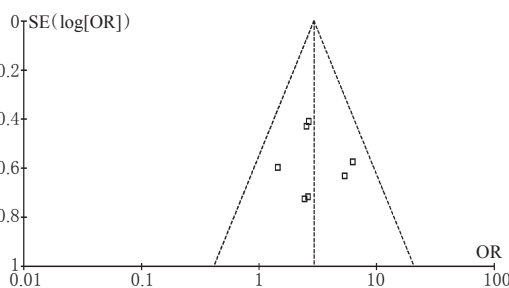


图5 两组患者皮疹发生率的倒漏斗图

Fig 5 Inverted funnel plot of the incidence of erythra between 2 groups

3 讨论

本研究共纳入7项RCT,合计531例患者。Meta分析结果显示,试验组患者CR率和PR率均显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[OR=2.24, 95%CI(1.05, 4.77), P=0.04; OR=2.98, 95%CI(1.92, 4.63), P<0.000]。安全性方面,试验组患者除了皮疹发生率显著高于对照组外,其余不良反应发生率与对照组比较差异均无统计学意义。

本研究的局限性:(1)Meta分析纳入的研究中只有4项采用随机对照的方法;只有2项使用了隐藏分组,其他研究的隐藏分组均不清楚。因此,研究结果可能产生较大的选择性偏

倚。(2)试验组有1例患者因抵制治疗而退出试验,因丢失的资料未影响结果的评价,故标注“数据完整性”。其他研究均无失访的报道。总体来说,纳入研究丢失的病例极少,结果数据较为完整,产生偏倚的可能性低,真实性较好。(3)本文采用倒漏斗图的方法对皮疹的发生率偏倚作出了评估,结果倒漏斗图出现不对称情况,提示存在发表性偏倚的可能性较大。

文献报道NSCLC脑转移患者行WBRT后中位生存期只有3~6个月^[15-16]。由于化疗引起的不良反应重,再加上血脑屏障的作用,使得脑转移患者的疗效较差,老年人、体质差的患者基本不能承受。吉非替尼和厄洛替尼均为EGFR-TKI,与一般的化疗药物相比,更容易通过血脑屏障,结合三磷酸腺苷,抑制EGFR细胞内酪氨酸激酶区域的自身磷酸化,直接切断后者之间的信息交换传递等,有效抑制了肿瘤细胞的增加、侵入以及转移,是目前为止临床治疗晚期NSCLC最有效的药物之一。

综上所述,EGFR-TKI联合全脑放疗治疗晚期NSCLC脑转移可以提高晚期NSCLC脑转移患者的CR率和PR率,与单独全脑放疗比较,差异有统计学意义。安全性方面,联合治疗基本不增加不良反应的发生。由于纳入研究质量不高、样本量较小,且在给药时间及给药剂量方面不统一,此结论还有待高质量、大样本的RCT进一步证实。

参考文献

- [1] Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al. Distribution of brain metastases[J]. *Arch Neurol*. 1988, 45(7): 741.
- [2] Patchell RA. Brain metastases[J]. *Neurol Clin*, 1991, 9(4): 817.
- [3] Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(25): 6 207.
- [4] Khuntia D, Brown P, and Li J. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(8): 1 295.
- [5] Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain Metastases[J]. *Oncologist*, 2007, 12(7): 884.
- [6] Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(5): 1 312.
- [7] Pesce GA, Klingbiel O, Ribl K, et al. Outcome, quality of Life and cognitive function of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated with whole brain radiotherapy combined with gefitinib or temozolomide. A randomised phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(3): 377.
- [8] 周荻,徐欣,谢华英,等.全脑放疗联合靶向治疗与同步放、化疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效分析[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2013, 33(4): 480.
- [9] 刘萍.表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移临床观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(7): 693.

脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死的疗效和安全性的系统评价

唐榕*, 胡文利, 陈路佳, 胡正波[#](解放军第452医院, 成都 610021)

中图分类号 R743.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)28-2655-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.28.22

摘要 目的:系统评价脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死的疗效和安全性。方法:计算机检索SCI、Cochrane图书馆、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普中文科技期刊全文数据库、万方数据库中关于脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死的随机对照试验(RCT),采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.14统计软件进行Meta分析。结果:共纳入12项RCT,合计975例患者。Meta分析结果显示,试验组神经功能缺损评分降幅[MD=-5.62, 95%CI(-6.80, -4.43), $P<0.000$]和独立生活能力评分升幅[MD=9.35, 95%CI(6.39, 12.32), $P<0.000$]均显著高于对照组;试验组治愈率[OR=1.85, 95%CI(1.28, 2.68), $P=0.001$]和有效率[OR=3.85, 95%CI(2.46, 6.02), $P<0.000$]亦显著高于对照组,差异有统计学意义。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义[OR=1.34, 95%CI(0.31, 5.70), $P=0.69$]。结论:脑苷肌肽注射液联合常规方案治疗急性脑梗死疗效与安全性均较好。由于纳入研究质量不高、样本量较小,该结论尚需更多大样本、高质量的RCT进一步证实。

关键词 脑苷肌肽注射液;急性脑梗死;随机对照试验;系统评价;疗效;安全性

Cattle Encephalon Glycoside and Ignotin Combined with Conventional Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Systematic Review

TANG Rong, HU Wen-li, CHEN Lu-jia, HU Zheng-bo (No. 452 Hospital of PLA, Chengdu 610021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of Cattle encephalon glycoside and ignotin combined conventional treatment for acute cerebral infarction systematically. METHODS: Retrieved from SCI, Cochrane library, EMBASE, PubMed, CNKI, CBM and VIP, RCT about cattle encephalon glycoside and ignotin combined conventional treatment for acute cerebral infarction were collected. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.14 statistical software provided by Cochrane network. RESULTS: A total of 12 RCT were included, involving 975 patients. Meta-analysis showed that the decrease of CSS score [MD=-5.62, 95%CI(-6.80, -4.43), $P<0.000$] and the increase of BI score [MD=9.35, 95%CI(6.39, 12.32), $P<0.000$] in cattle encephalon glycoside and ignotin group were higher than in conventional control group; the cure rate [OR=1.85, 95%CI(1.28, 2.68), $P=0.001$] and effective rate [OR=3.85, 95%CI(2.46, 6.02), $P<0.000$] of cattle encephalon glycoside and ignotin group were higher than in conventional control group; there was statistical significance. No severe ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Cattle encephalon glycoside and ignotin combined with conventional treatment is effective and has good safety for acute cerebral infarction. However, due to low-quality and small-scale included studies, more large-scale and high-quality RCT are needed.

KEYWORDS Cattle encephalon glycoside and ignotin; Acute cerebral infarction; Randomized controlled trial; Systematic review; Efficacy; Safety

[10] 吴庭安,林大任,王智辉,等.吉非替尼联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移疗效观察[J].中华全科医学,2012, 10(6): 893.

[11] 肖颖,刘永亮,王海波,等.后程三维适形放疗联合吉非替尼治疗老年非小细胞肺癌伴脑转移瘤的疗效[J].中国老年学杂志,2011, 31(10): 1 767.

[12] 伊生勇,秦迎春.吉非替尼联合全脑放射治疗非小细胞肺癌脑转移的临床观察[J].河北联合大学学报,2012, 14(6): 831.

[13] 周迪.厄洛替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的临床研究[D].长春:吉林大学,2013.

[14] Fu H, Zhang XL, Xiao Y, et al. Evaluation of gefitinib plus radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(8): 524.

[15] 刘小军,胡义德.非小细胞肺癌脑转移综合治疗进展[J].中华肺部疾病杂志,2012, 5(4): 371.

[16] Bartolotti M, Franceschi E, Brandes AA. EGF receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer[J]. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2012, 12(11): 1 429.

(收稿日期:2013-12-20 修回日期:2014-05-25)

* 药师。研究方向:临床药学。电话:028-86590459。E-mail: 270749397@qq.com
[#] 通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:028-86590459。E-mail: huzhengbo136@sohu.com