

roscopy for the treatment of adnexal masses during pregnancy[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012, 52(1): 34-38.

[12] Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(1): 18-24.

[13] Soriano D, Vicus D, Schonman R, et al. Long-term outcome after laparoscopic treatment of heterotopic pregnancy: 19 cases[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2010, 17(3): 321-324.

[14] Kwon YS, Lee SH, Im KS, et al. Laparoscopic management of heterotopic interstitial pregnancy with subsequent term delivery[J]. Int J Fertil Steril, 2015, 9(2): 265-267.

[15] Eom JM, Choi JS, Ko JH, et al. Surgical and obstetric outcomes of laparoscopic management for women with heterotopic pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(12): 1580-1586.

[16] Phupong V, Bunyavejchevin S. Successful treatment of a heterotopic tubal pregnancy by gasless laparoscopic surgery[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(3): 686-689.

[17] Li JB, Kong LZ, Yang JB, et al. Management of heterotopic pregnancy experience from 1 tertiary medical center [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(5): e2570.

[18] Savelli L, Fabbri F, Di Donato N, et al. Heterotopic interstitial pregnancy successfully treated with ultrasound-guided Potassium chloride injection in the ectopic embryo [J]. J Obstet Gynaecol, 2014, 34(3): 276-277.

[19] Wang Y, Ma CH, Qiao J, et al. Efficacy of local aspiration

in the conservative treatment of live interstitial pregnancy coexisting with live intrauterine pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(7): 1345-1348.

[20] Salomon LJ, Fernandez H, Chauveaud A, et al. Successful management of a heterotopic Cesarean scar pregnancy: Potassium chloride injection with preservation of the intrauterine gestation; case report[J]. Hum Reprod, 2003, 18(1): 189-191.

[21] Sijanovic S, Vidosavljevic D, Sijanovic I. Methotrexate in local treatment of cervical heterotopic pregnancy with successful perinatal outcome: case report [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2011, 37(9): 1241-1245.

[22] Deka D, Bahadur A, Singh A, et al. Successful management of heterotopic pregnancy after fetal reduction using Potassium chloride and methotrexate[J]. J Hum Reprod Sci, 2012, 5(1): 57-60.

[23] Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy [J]. Br J Anaesth, 2011, 107(Suppl 1): i72-i78.

[24] Mazze RI, Källén B. Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy: a registry study of 5405 cases[J]. Am J Obstet Gynecol, 1989, 161(5): 1178-1185.

[25] Rizzo AG. Laparoscopic surgery in pregnancy: Long-term follow-up[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2003, 13(1): 11-15.

(收稿日期: 2016-03-20 修回日期: 2016-07-12)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.044

## 卵巢癌靶向治疗药物偶联靶点的研究进展

陈俊臣<sup>1,2</sup>综述, 刘恩令<sup>2</sup>审校

(1. 华北理工大学研究生学院, 河北唐山 063000; 2. 河北省唐山市工人医院妇产科 063000)

[关键词] 卵巢癌; 靶向治疗; 药物靶点; 单克隆抗体; 偶联; 非抗体偶联

[中图分类号] R737.31

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)30-4305-03

女性生殖器官恶性肿瘤中, 卵巢癌病死率位居首位<sup>[1]</sup>, 且发病率逐年增加。靶向治疗指针对已明确的致癌位点(蛋白分子或基因片段)设计相应治疗药物, 药物在体内特异性结合致癌位点并发生作用, 使癌细胞特异性死亡。这就要求靶向治疗药物同时具有杀伤作用和靶向作用, 卵巢癌靶向治疗中多种药物对癌细胞的杀伤作用显著, 但因其靶向作用差导致的对正常组织的损伤限制了药物的用量及最终的杀伤效能。因此, 提高卵巢癌靶向治疗药物的靶向作用就成了有力的解决措施。找到卵巢癌细胞表面的特异性结合位点及其配体, 将配体偶联药物形成复合物, 通过复合物中的配体与癌细胞上的相应位点特异性结合, 进而将药物输送至卵巢癌细胞内, 这就增加了药物的靶向性。现将已投入研究的可与药物偶联的配体及其对应的卵巢癌细胞表面结合位点进行综述。

### 1 单克隆抗体偶联的卵巢癌靶向治疗

单克隆抗体具有特异性识别抗原的能力。以抗体为载体,

通过交联剂连接上药物, 将药物选择性地运送入靶细胞, 形成抗体药物偶联物(antibody drug conjugates, ADCs)<sup>[2]</sup>。通过抗体药物偶联物与卵巢癌抗原结合, 可以大大提高偶联药物的特异性。

**1.1 人精子蛋白 17 (sperm protein 17, Sp17) 单克隆抗体 3C12 与 Sp17 抗原介导的卵巢癌靶向治疗** Sp17 具有以下属性: (1) 是高度保守的睾丸组织特异性蛋白; (2) 在某些妇科肿瘤组织, 尤其是卵巢癌组织中特异性高表达, 是潜在的卵巢癌靶向治疗的靶点之一<sup>[3]</sup>。近年来相关研究报道, 利用高表达 Sp17 的肿瘤细胞和动物模型, 以 Sp17 单克隆抗体(3C12)为靶向载体, 将“弹头”药物阿霉素(doxorubicin, DOX)与抗体偶联, 形成 3C12-DOX 抗体药物免疫偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)特异性结合卵巢癌组织中的 Sp17。实验结果显示: 在效应因子的作用下 3C12 对 Sp17+ 的细胞具有明显杀伤作用, 尤其是 3C12-DOX 偶联物, 该偶联物不仅在体内外均具有

明显的抑制肿瘤的作用,而且安全性优于单用化疗药物(DOX)<sup>[4]</sup>。Sp17 为靶点的肿瘤靶向治疗为进一步开发卵巢癌靶向药物奠定了理论基础。

**1.2 EpCAM 单克隆抗体 MOC31 与 EpCAM 抗原介导的卵巢癌靶向治疗** 上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)属性为跨膜糖蛋白,它高表达于包括卵巢癌在内的多种癌细胞表面<sup>[5]</sup>,90%以上的上皮性卵巢癌中有 EpCAM 的表达<sup>[6]</sup>。EpCAM 单克隆抗体 MOC31 可与 EpCAM 特异性结合,共同构成卵巢癌靶向治疗的又一靶点。研究现状:据文献报道,将 EpCAM 单克隆抗体 MOC31 与假单胞菌外毒素 A(pseudomonas exotoxin A, PE)偶联形成免疫毒素 MOC31PE,在卵巢癌 B76 和 HOC7 细胞系中加入免疫毒素 MOC31PE。结果显示:免疫毒素 MOC31PE 能抑制卵巢癌细胞蛋白合成,减弱细胞活力,减少癌细胞转移。MOC31PE 为复发性卵巢癌的治疗及卵巢癌的耐药性提供了一条新的解决途径<sup>[7]</sup>。

**1.3 糖类抗原 125(CA125)单克隆抗体 3A5 与 CA125 抗原介导的卵巢癌靶向治疗** CA125 抗原为细胞表面的黏液样糖蛋白,由体内 MUC16 基因编码。CA125 抗原表达于多种妇科肿瘤,其在晚期上皮性卵巢癌中阳性率高达 95%<sup>[7]</sup>。同时,CA125 也是卵巢癌最常用的血清肿瘤标记物。研究现状:Chen 等<sup>[8]</sup>将靶向 CA125 的单克隆抗体 3A5 与多拉司他汀衍生物(auristatin)偶联形成 3A5 多拉司他汀偶联物(3A5-vc-auristatin),每周注射 2.5 mg/kg 的 3A5-vc-auristatin 于异种移植 OVCAR-3 人卵巢癌细胞的裸鼠,连续注射 4 周,荷瘤裸鼠的寿命平均由 60 d 延长至 250 d 以上,这表明该偶联物具有很强的抗肿瘤生长作用。对于卵巢癌药物偶联靶向治疗的抗体偶联物而言,由于在卵巢癌细胞表面的高表达,CA125 成为了潜在的高靶向性靶点。

**1.4 黏蛋白 1(MUC1)单克隆抗体 C595 与 MUC1 抗原介导的卵巢癌靶向治疗** MUC1 属性为一种高糖基化大分子跨膜蛋白,它在肿瘤的发生与转移等方面起到重要作用。MUC1 在肿瘤组织中异常表达,使其成为一种重要的肿瘤生物学标志物。约 90% 的上皮性卵巢癌患者的肿瘤细胞表面过量表达 MUC1 抗原。C595 是抗 MUC1 的鼠源单克隆抗体,多用于对卵巢癌的临床诊断。据相关研究报道,将放射性物质(<sup>213</sup>Bi)与鼠源单抗 C595 偶联作用于卵巢癌细胞,结果显示肿瘤细胞形态改变,细胞凋亡。随后,该研究组将单抗偶联物<sup>213</sup>Bi-C595 经腹腔注射至荷瘤裸鼠体内,发现单一注射 355 MBq/kg 的单抗偶联物<sup>213</sup>Bi-C595 能延长裸鼠的寿命<sup>[9]</sup>。这使 MUC1 成为卵巢癌靶向治疗的又一潜在药物偶联靶点。

**1.5 HER2 单克隆抗体 Sc7301 与人类表皮生长因子受体 2 (HER2)抗原介导的卵巢癌靶向治疗** HER2 属性为 c-erbB-2 编码跨膜糖蛋白,它是 HER 家族之一。HER2 在包括卵巢癌的多种肿瘤组织中过表达。研究现状:将紫杉醇与 HER2 单克隆抗体 Sc7301 偶联作用于人卵巢癌 SKOV3 细胞系,结果显示,其产生的抑制作用为同剂量紫杉醇与 Sc7301 混合物的 2~3 倍,而且细胞的凋亡现象随着偶联物浓度的升高而更加明显<sup>[10]</sup>。另外,除 Sc7301 外,HER2 另一单克隆抗体曲妥珠单抗与含二硫键的美登醇衍生物 DM1 偶联,偶联物对大部分高表达 HER2 的肿瘤细胞都具有活性,对肿瘤细胞具有更高的选择性,该偶联物可治疗对曲妥珠单抗耐药的患者,目前正处于 III 期临床试验阶段<sup>[11]</sup>。卵巢癌的单克隆抗体还有很多,但靶向作用最强的特异性抗原抗体有待进一步遴选。另外,已明确的特异性抗原抗体的药物偶联方式及效果也有待进一步研究。

## 2 非抗体偶联的卵巢癌靶向治疗

### 2.1 激素相关受体

**2.1.1 促黄体生成素释放激素(LHRH)及其受体(LHRH-R)介导的肿瘤靶向给药技术** 促性腺激素释放激素 LHRH 为下丘脑分泌的一种肽类物质,作用于垂体产生黄体生成素(LH)。在卵巢癌细胞表面有 70%~80% 高亲和力 LHRH-R 表达,而在正常卵巢组织或细胞表面几乎检测不到。LHRH-R 作为一种卵巢癌细胞表面标志物,已成为卵巢癌治疗研究的新靶点。LHRH 能靶向结合卵巢癌表面的 LHRH-R。通过 LHRH 偶联药物、靶向输送,为卵巢癌靶向药物治疗提供新的手段。相关文献报道,LHRH 多肽偶联的顺铂纳米右旋糖酐能够抑制乳腺癌的生长和转移<sup>[12]</sup>。另有研究显示,LHRH 偶联的顺铂纳米凝胶是 LHRH-R 阳性的卵巢癌的一种非常有前景的治疗方式<sup>[13]</sup>。LHRH 及 LHRH-R 介导的肿瘤靶向给药技术有望成为一种有效的卵巢癌靶向治疗新方法。

**2.1.2 人绒毛膜促性腺激素(hCG)与 hCG 受体介导的肿瘤靶向给药技术** hCG 属性为胎盘滋养层细胞分泌的一种糖蛋白,由  $\alpha$  和  $\beta$  二聚体的糖蛋白组成。有研究者检测了临床 62 例卵巢肿瘤患者的 hCG 受体 mRNA,发现 40% 的卵巢癌表达 hCG 受体<sup>[14]</sup>。研究现状:有学者将 hCG 与 DOX 通过戊二醛偶联成靶向化疗制剂,经体外实验发现,靶向复合物的细胞毒性比非靶向的 DOX 增加 8 倍,且这种细胞毒性作用并不局限于瞬间杀伤,它能表现出长效的抗增殖活性<sup>[15]</sup>。所以 hCG 与 hCG 受体介导的肿瘤靶向给药技术可以作为卵巢癌的一种辅助治疗选择。另外,由于 LH 和 hCG 与同一受体结合,LH 受体也是 hCG 受体,即 LH/CG 受体。Bodek 等<sup>[16]</sup>合成了细胞溶解肽和 hCG  $\beta$  链第 81~95 个氨基酸片段的融合蛋白,通过动物模型证实,该融合蛋白能够特异性杀伤 LH 受体阳性的肿瘤细胞,可作为特异性的抗肿瘤药物。

**2.1.3 促卵泡激素(FSH)多肽及其受体(FSHR)介导的肿瘤靶向给药技术** FSH 为垂体前叶嗜碱性细胞分泌的一种激素,成分为糖蛋白。卵巢表面生发上皮、多数卵巢癌组织均有 FSHR 表达。其中,50%~60% 卵巢癌组织中有 FSHR 的表达。FSHR 在机体分布相对局限,集中于生殖系统,在肝脏等其他重要组织器官几乎未见分布。据文献报道,将合成的 FSH 多肽与具有双功能基团的聚乙二醇(NHS-PEG-MAL)连接,利用不同比例的连接产物与多聚阳离子共聚物聚乙烯亚胺(polyethylenimine, PEI)反应形成基因药物递送系统,即 FHS 多肽修饰的 F-NP 纳米复合物(F-PEG-PEI/DNA 纳米复合物)<sup>[17]</sup>。结果显示,该复合物特异性地沉默带有 FSHR 阳性细胞中的趋化因子 1(CXCL1)表达,可充分发挥该基因药物的作用。通过 FSH 多肽与 ES-2 细胞表面的 FSHR 结合并被细胞内吞,大大增加了基因药物进入细胞的含量,增强了其抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的效果<sup>[17]</sup>。

### 2.2 其他

**2.2.1 CD44 与透明质酸(HA)介导的肿瘤靶向给药技术** CD44 属性为一种糖蛋白,是一类重要的细胞表面黏附分子,其基因位于人的第 11 号染色体短臂上<sup>[18]</sup>。肿瘤细胞表面 CD44 处于高度活化的过表达状态,而许多正常细胞表面 CD44 则处于相对静止状态。CD44 与癌症的发生、发展有关<sup>[19]</sup>。肿瘤细胞表面 CD44 的最主要配体为 HA,偶联药物的 HA 与 CD44 结合形成复合物,遇溶酶体,在酸水解酶作用下使 HA 降解进而释放药物。HA 骨架充满大量羧基和羟基,在氢键作用力的作用下,HA 可以吸附在含有亲水表面的抗肿瘤药物上。研究现状:Xin 等<sup>[20]</sup>将苯丙氨酸、亮氨酸等多种不同氨基酸作为 HA 的连接臂,制得的药物共轭物拥有更快的体外释药速度。因此,HA 与 CD44 相互作用的靶向给药也可作为目前卵巢癌有效靶向给药的研究方向。

**2.2.2 叶酸和叶酸受体介导的肿瘤靶向给药技术** 叶酸为一种低相对分子质量的微量营养素,它在预防胚胎发育缺陷和癌症中发挥着重要作用<sup>[21]</sup>。叶酸受体高表达于 90% 以上的卵巢癌细胞,而在正常组织中,叶酸受体无过表达,这就使叶酸受体成为了卵巢癌绝好的肿瘤相关抗原<sup>[22]</sup>。偶联药物的叶酸与卵巢癌细胞表面叶酸受体相结合成为一种卵巢癌治疗的新策略。研究现状:叶酸可以偶联多种低相对分子质量的化疗药物,它通过自身的  $\gamma$ -羧基团与其他药物分子结合,具有可控性。作为低相对分子质量药物的偶联体,叶酸不具有免疫原性,且容易衍生<sup>[23]</sup>。根据叶酸偶联药物的这些特点,几种叶酸偶联的小分子药物已被研发,如铂类、氟脱氧尿苷酸低聚物、紫杉醇、美登木素生物碱类、丝裂霉素 C、长春花碱、组蛋白脱乙酰基硫酸抑制剂前体药物等<sup>[24]</sup>。叶酸偶联多西他赛是目前最有研究及应用价值的创新药物之一。

### 3 问题与展望

卵巢癌靶向治疗前景广阔,但也存在许多尚未解决的问题。靶向偶联药物递药系统从给药到发挥药效的整个体内过程面临多重屏障:(1)循环系统中的网状内皮系统吞噬、酶降解等;(2)肿瘤血管壁、肿瘤基质、高间质液压等屏障在肿瘤组织传递过程中的阻碍;(3)药物到达靶细胞后面临的细胞摄取、溶酶体逃逸、药物适时释放等屏障。目前绝大部分研究均只致力于解决其中一种或几种屏障。而肿瘤靶向治疗的最终实现需要同时解决递药过程中所遇到的所有屏障。但是,这并不能阻挡卵巢癌靶向治疗的研究和发展步伐。靶向治疗在减少药物对身体正常组织的毒副作用的同时,也增加了药物的最大安全给药剂量,使其对肿瘤组织产生更强的杀伤力。

另外,为克服卵巢癌对许多化疗药物的耐药性,学者们尝试利用各种杀伤性的溶细胞毒素直接作用于卵巢癌细胞膜,从而避免在药物进入肿瘤细胞的过程中,其各种耐药机制对药物浓度与药物效能的影响。由于此类毒素往往对全身组织都具有很强的毒性,而且不能自发躲避正常组织,这就对杀伤性毒素的肿瘤组织靶向定位提出了更加严格的要求。因此,寻找卵巢癌的最佳药物偶联靶点成为亟待解决的问题。

### 参考文献

- [1] Isobe A, Sawada K, Kinose Y, et al. Interleukin 6 receptor is an Independent prognostic factor and a potential therapeutic target of ovarian cancer[J]. PLoS One, 2015, 10(2):e0118080.
- [2] Sadekar S, Figueroa I, Tabrizi M. Antibody drug conjugates: application of quantitative pharmacology in modality design and target selection[J]. AAPS J, 2015, 17(4): 828-836.
- [3] Straughn JJ, Shaw DR, Guerrero A, et al. Expression of sperm protein 17(Sp17) in ovarian cancer[J]. Int J Cancer, 2004, 108(6): 805-811.
- [4] Song JX, Li FQ, Cao WL, et al. Anti-Sp17 monoclonal antibody-doxorubicin conjugates as molecularly targeted chemotherapy for ovarian carcinoma[J]. Target Oncol, 2014, 9(3): 263-272.
- [5] Nunna S, Reinhardt R, Ragozin S, et al. Targeted methylation of the epithelial cell adhesion molecule (EpcAM) promoter to silence its expression in ovarian cancer cells[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87703.
- [6] Wiiger MT, Bideli H, Fodstad Ø, et al. The MOC31PE immunotoxin reduces cell migration and induces gene ex-

pression and cell death in ovarian cancer cells[J]. J Ovarian Res, 2014(7): 23.

- [7] 曹王丽, 宋佳希. 单克隆抗体靶向治疗卵巢癌研究进展[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(5): 536-540.
- [8] Chen Y, Clark S, Wong T, et al. Armed antibodies targeting the mucin repeats of the ovarian cancer antigen, MUC16, are highly efficacious in animal tumor models[J]. Cancer Res, 2007, 67(10): 4924-4932.
- [9] Song YJ, Qu CF, Rizvi SM, et al. Cytotoxicity of PAI2, C595 and herceptin vectors labeled with the alpha-emitting radioisotope bismuth-213 for ovarian cancer cell monolayers and clusters[J]. Cancer Lett, 2006, 234(2): 176-183.
- [10] 刘东, 饶子超, 陈兆聪. 紫杉醇与抗 HER2 单抗 Sc7301 偶联物对肿瘤细胞株的体外杀伤效应[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(1): 10-13.
- [11] Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate[J]. Cancer Res, 2008, 68(22): 9280-9290.
- [12] Li M, Tang Z, Zhang Y, et al. Targeted delivery of cisplatin by LHRH-peptide conjugated dextran nanoparticles suppresses breast cancer growth and metastasis[J]. Acta Biomater, 2015(18): 132-143.
- [13] Nukolova NV, Oberoi HS, Zhao Y, et al. LHRH-Targeted nanogels as a delivery system for cisplatin to ovarian cancer[J]. Mol Pharm, 2013, 10(10): 3913-3921.
- [14] Krebs LJ, Wang X, Pudavar HE, et al. Regulation of targeted chemotherapy with cytotoxic luteinizing hormone-releasing hormone analogue by epidermal growth factor[J]. Cancer Res, 2000, 60(15): 4194-4199.
- [15] Beck EP, Vincenti D, Licht P, et al. In vitro activity of human chorionic gonadotropin (hCG)-doxorubicin conjugates against ovarian cancer cells[J]. Anticancer Res, 2000, 20(5A): 3001-3006.
- [16] Bodek G, Vierre S, Rivero-Müller A, et al. A novel targeted therapy of Leydig and granulosa cell tumors through the luteinizing hormone receptor using a hecate-chorionic gonadotropin beta conjugate in transgenic mice[J]. Neoplasia, 2005, 7(5): 497-508.
- [17] 张晓燕. 卵泡刺激素受体靶向的卵巢癌纳米化疗给药系统的研制[D]. 上海: 复旦大学, 2008.
- [18] Hertweck MK, Erdfelder F, Kreuzer KA. CD44 in hematological neoplasias[J]. Ann Hematol, 2011, 90(5): 493-508.
- [19] Du YR, Chen Y, Gao Y, et al. Effects and mechanisms of anti-CD44 monoclonal antibody A3D8 on proliferation and apoptosis of sphere-forming cells with stemness from human ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(8): 1367-1375.
- [20] Xin D, Wang Y, Xiang J. The use of amino acid linkers in the conjugation of paclitaxel with hyaluronic acid as drug delivery system: synthesis, self-assembled property, drug release, and in vitro efficiency[J]. Pharm Res, 2010, 27(2): 380-389.

### 3 讨 论

院本部各病区因距离较近,利用移动医疗已经建成的无线网络,采用高频无线电信号(wireless-fidelity, Wi-Fi)数据传输方式,对住院患者进行床旁心电图采集,可以达到安全、快捷、方便的目的。各直属分院可利用远程心电网络进行合理的人员配置,申请疑难病例会诊或仅安排采集人员,由诊断中心利用专线完成报告的统一发布。基层医院在网络建设中更注重快速、经济等问题,利用诊断中心网络服务器,互联网传输数据是投入资金最少、实现最方便的方式。有 HIS 的医院,使用虚拟专用网络(virtual private network, VPN)方式与诊断中心相连可保障通讯安全。移动式心电图检查让使用者可以不受时间、地点的限制,不影响佩戴者生活、工作,甚至是出差、出国均可<sup>[5]</sup>。目前使用的设备主要有两类,一类是可穿戴式,机器内置客户识别模块(subscriber identity module, SIM)卡,通过移动 3G/4G 网络实时自动将数据传输至诊断中心;另一类是便携式,设备将采集的心电信号转换为音频信号通过电话通讯(固话、手机均可)进行远程传输<sup>[6-7]</sup>。

网络建成后的运行效果评估应从多方面进行,主要包括使用前后的数据对比和使用后的各类人群满意度两方面。因患者就诊也存在“淡季”,单纯讨论网络使用后检查人次的增加不足以说明情况,因此,院本部检查人次均与去年同期进行对比,得出总体呈上升趋势的结论。满意度涉及多种因素,故采取建立评估模型,构建量化矩阵的方式,更全面地得出满意度较高的结论。

各院可根据自身情况确定建设方案,对于门诊检查室机器固定患者流动的情况,可采用有线网络达到较稳定的传输效果。若院内信息化发展规划包括利用无线网络项目,可考虑 Wi-Fi 方式的数据传输。在院内无线网络未建设前,也可利用无线路由器产生的 Wi-Fi 信号,满足床旁采集需要。若除远程心电外,还计划建立远程放射、远程会诊等全方位的远程医疗模式,可考虑与上级医院间通过专线进行网络连接。此外,移动式设备是实施最简单快速的一种方式,对于院内网络建设不完善的医院也是一种理想选择。总之,有线、专线、无线、互联网、电话通讯网五种网络搭建方式可混合使用以达到最佳效果。

远程心电网络建设得到了患者及医生的高度评价,但在实施及运行过程中仍存在问题。多种网络实现方式导致诊断中心需配置多台电脑分别连接院内局域网、互联网及各个专网,不仅占用资源也给医生工作带来极大不便。因此,通过网络整合,将所有专线重新划分,直属分院连入内网服务器,其他基层医院或卫生专线通过 VPN 连入外网服务器,内外网服

务器间通过防火墙等方式进行安全防控,最终诊断医生只需操作一台电脑就可完成相应工作。同时,床旁采集数据传输时 Wi-Fi 信号不稳定、互联网带宽较低导致数据传输速度慢、移动式设备存在手机信号盲区数据无法实时传输等都是相对投诉较多的问题,需要在搭建软件环境的同时,加强网络环境建设。

心电网络传输的数据稳定性及准确性已达到较高程度,可满足工作要求<sup>[8]</sup>,但数据采集的质量却因人而异,皮肤处理不充分、电极安放位置不当等都是导致采集信号质量较差的原因。为保证报告的准确可靠,未来的远程心电网络还可适当增加远程教学及质量监控等功能<sup>[9]</sup>。此外,目前的心电网络仅实现了与 HIS 系统的集成,满足于医生对患者的信息了解,而患者却无法记录和查询自身历次的心电报告,未来的心电网络应覆盖更广的范围,满足医生、患者等多个角色对数据的存储及查询需要<sup>[10]</sup>。

### 参考文献

- [1] 卢征,郭凌菱,吴君. 网络心电图信息系统的设计与实现[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 489-490.
- [2] 王友俊,肖明朝,胡磊,等. 集团化医院平台的信息化建设模式探讨[J]. 重庆医学, 2014, 43(31): 4142-4147.
- [3] 牛丹丹,秦红瑞,吕本艳. 远程心脏监测系统在区域医疗协同服务中的问题分析与对策研究[J]. 中国社会医学杂志, 2013, 30(2): 139-140.
- [4] 王琦. 基于 HIS 的心电信息系统应用研究[J]. 重庆医学, 2012, 41(26): 2779-2781.
- [5] 李萍,王瑞,钮振伟. 远程心电监护系统研究的发展与展望[J]. 当代医学, 2011, 17(22): 18-20.
- [6] 孙鹏,刘晓琴,杜遥. 基于 3G 数据通讯的实时心电信号监护[J]. 天津理工大学学报, 2012, 28(1): 68-71.
- [7] 张朋,焦腾,王健琪. 基于 3G 网络的远程心电监护系统的研制[J]. 医疗卫生装备, 2013, 34(7): 7-11.
- [8] 李鹏忠. 医院社区远程心电监测应用的调查研究[D]. 杭州: 杭州师范大学, 2013: 26-31.
- [9] 梁景煜,陈芳,裴大军,等. 社区心血管患者远程监护管理探讨[J]. 医学与社会, 2012, 25(10): 1-3.
- [10] 刘自立. 远程心电监护系统的研究与设计[D]. 杭州: 浙江大学, 2010: 5-6.

(收稿日期:2016-03-26 修回日期:2016-06-30)

(上接第 4307 页)

- [21] Kaur G, Shukla A, Sivakumar S, et al. Soft structure formation and cancer cell transport mechanisms of a folic acid-dipeptide conjugate[J]. J Pept Sci, 2015, 21(3): 248-55.
- [22] Armstrong DK, White AJ, Weil SC, et al. Farletuzumab (a monoclonal antibody against folate receptor alpha) in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(3): 452-458.

- [23] Marchetti C, Palaia I, Giorgini M, et al. Targeted drug delivery via folate receptors in recurrent ovarian cancer: a review[J]. Onco Targets therapy, 2014(7): 1223-1236.
- [24] Suzuki T, Hisakawa S, Itoh Y, et al. Design, synthesis, and biological activity of folate receptor-targeted prodrugs of thiolate histone deacetylase inhibitors[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2007, 17(15): 4208-4212.

(收稿日期:2016-03-28 修回日期:2016-07-12)