

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.11.041

· 专论与综述 ·

5-ALA 在胶质瘤光动力治疗应用的进展 *

张永祥 陈晓丰 刘耀华 滕 雷 赵世光[△]

(哈尔滨医科大学第一临床医学院神经外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:胶质瘤作为常见的颅内恶性肿瘤,传统的手术与放疗化疗联合的治疗方法难以取得令人满意的治疗效果。光动力治疗作为治疗恶性肿瘤有效的辅助方法,在胶质瘤治疗中得到广泛应用。5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)是在光动力治疗中应用最多的光敏剂前体物质。多年来针对 5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)在胶质瘤光动力治疗中的研究主要集中在如何增强光动力效应,这也是许多神经外科医生的兴趣所在。本文结合相关文献,对 5-ALA 在胶质瘤光动力治疗的研究进展及未来在此领域面临的挑战进行了综述。

关键词:胶质瘤;5-氨基乙酰丙酸;光动力治疗

中图分类号:R319;R739.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)11-2155-03

Review of Current Applications of 5-ALA-PDT in Glioma Treatment*

ZHANG Yong-xiang, CHEN Xiao-feng, LIU Yao-hua, TENG Lei, ZHAO Shi-guang[△]

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Malignant gliomas exhibiting local invasiveness show poor prognosis despite treated with a combination of surgery, chemotherapy, and ionizing radiation. Photodynamic therapy(PDT) has been proven to be an effective adjuvant treatment option for various cancers, including glioma. 5-aminolevulinic acid has been widely applied in clinical studies as the most applicable precursor of a photosensitizer in PDT. Researches on this project mainly focus on enhance the efficiency of PDT, which arouses interests of many neurosurgeons. This article focuses on the current applications of 5-ALA in glioma PDT.

Key words: Glioma, 5-aminolevulinic acid(5-ALA); Photodynamic therapy(PDT)

Chinese Library Classification(CLC): R319; R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)11-2155-03

前言

胶质瘤作为最常见的脑肿瘤,其特征为快速增殖、显著侵袭、预后较差、患者生存期短^[1]。恶性胶质瘤易于发生侵袭使肿瘤边界难以界定,所以难以获得完整切除。而肿瘤的复发多出现在瘤腔 2 cm 的范围内^[2]。术中荧光技术的出现使界定肿瘤边界,增加切除分为变得安全、有效。因此,可以应用在术中界定肿瘤边界的技术将会有极大的应用前景。

5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)荧光介导的胶质瘤切除在增加肿瘤切除范围上作用显著,在临床应用广泛^[3]。5-ALA 在术中产生的肿瘤荧光可协助术者在切除肿瘤时确定边界,因而增加切除范围。5-ALA 是目前被广泛研究的光敏剂,并被应用在许多临床试验中。有许多研究发现,与传统手术相比,通过增强肿瘤与正常组织的对比可更多地完成完整切除,并且提高患者的无侵袭生存期^[4]。光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是利用光激发光敏剂所产生氧的细胞毒性作用的一种治疗方法。这种光毒性由直接的细胞毒性作用、

血管损伤、炎症反应和免疫应答构成^[5]。其治疗效果与组织氧合程度、光敏剂的形成于分布和光的强度相关^[6]。5-ALA 诱导的原卟啉 IX(protoporphyrin IX, PpIX)可通过将术野暴露在蓝光或红光辐射中产生 PDT 效应或进行光动力诊断(photodynamic diagnosis, PDD);波长为 632 nm 的红光因其穿透性更强而能暴露更大的肿瘤面积^[7]。红光和氧激活的 PpIX 通过释放具细胞毒性的单态氧诱导细胞凋亡、坏死,同时可起到杀死术后残余肿瘤细胞的作用^[8]。5-ALA-PDT 的应用是一个新兴领域,极有希望在残留肿瘤细胞的杀伤上取得突破进展。当前提高内源光敏剂浓度技术成为研究热点^[9]。5-ALA-PDT 在将来有极大可能成为胶质瘤患者治疗程序的一部分。本文将阐述 5-ALA 在胶质瘤光动力治疗上的研究进展。

1 5-ALA 的相关介绍

5-ALA 是哺乳动物细胞血红素合成的中间产物^[10]。每个细胞将 5-ALA 代谢为血红素的过程中,于线粒体内膜合成内源性的光敏剂分子 PpIX。PpIX 被波长为 405 nm 的可见光辐射后

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81172388)

作者简介:张永祥(1989-),男,硕士研究生,研究方向:胶质瘤的基础及临床研究, E-mail: zyxcgrady@live.cn

[△] 通讯作者:赵世光, E-mail: guangsz@hotmail.com

(收稿日期:2016-04-23 接受日期:2016-05-18)

会激发出波长为 635 nm 的可见红光。5-ALA-PDT 现在被广泛应用于治疗皮肤肿瘤、泌尿系统肿瘤、神经肿瘤、鼻咽肿瘤、胃肠肿瘤等领域^[1]。美国食品与药品监督管理局已批准 5-ALA 作为治疗角化症的药物使用。

肿瘤荧光于口服给药 2-6 小时后达到峰值,12 小时后消失。口服给药的同时要避免使用抑酸剂,因为碱的存在会使荧光物质极易分解。不建议卟啉症患者使用 5-ALA。由 5-ALA 合成的 PpIX 是一种具有光毒性的物质,其皮肤过敏率要比传统的卟啉衍生物低^[2]。口服给药时,5-ALA 在离体和在体胶质瘤细胞中都能产生荧光^[3]。而且,PpIX 产生的荧光本身也具有光毒性可被用以治疗残余肿瘤细胞^[4]。由于进入体内的 5-ALA 在 24 小时后随尿液排出,亦不会再皮肤残留。因此服药后 24 小时内严禁光照可避免皮肤的过敏反应。

2 5-ALA 在胶质瘤细胞中的代谢

5-ALA 作为血红素合成中的前体物质,其本身不具备光敏剂性质,而是通过合成内源的 PpIX 发挥作用。血红素合成途径主要是在线粒体中甘氨酸和琥珀酰胆碱辅酶 A 在 ALA 合成酶的作用下生成 ALA,然后低聚肽转运体 (oligopeptide transporter, PEPT1/PEPT2) 可将外源的 ALA 转运入目标细胞胞浆中。在细胞浆中 ALA 经过一系列反应生成粪卟啉原 III (coproporphyrinogen III, CPOIII)。ABCB6 转运体将 CPOIII 转运回线粒体并同时生成卟啉原。卟啉原被氧化生成 PpIX,转运入胞浆,以及和 Fe^{2+} 的结合时同时发生的。但是将血红素转运入胞浆的物质目前还未被发现。亚铁螯合酶定位于线粒体内膜的位置上^[5]。

口服摄取 5-ALA 后 PpIX 会在胶质瘤细胞中堆积。因为血脑屏障的存在,口服给药的 5-ALA 一般不会进入正常脑组织,但是,5-ALA 可以通过胶质瘤组织破坏血脑屏障^[6]。PpIX 在光源激发出红色荧光,由此在术中与正常脑组织进行区分。目前,虽然口服 ALA 后 PpIX 在胶质瘤细胞中的堆积的机制还未被阐明,但过去的几年间,有许多团队就此进行了大量研究。Teng 等人发现胶质母细胞瘤中亚铁螯合酶的表达下调^[6]。本课题组在 2012 年发表的文献证实胶质瘤细胞中 ABCB6 的表达水平也有极高的上调,并且与肿瘤的恶性程度相关^[7]。

3 5-ALA 介导的光动力治疗

PDT 在皮肤肿瘤领域早已作为一种治疗方法^[8]。在多种光敏剂中,5-ALA 被广泛使用。5-ALA-PDT 可用于治疗早期或浅表性癌,或一定程度的姑息治疗。其原理为可见光在靶组织产生的快速 PDT 反应。在文献中已被证实为有三种机制:(1) PDT 可通过凋亡机制直接损伤并杀死肿瘤细胞。(2) PDT 使肿瘤血管发生变化,包括血流瘀滞、血管塌陷、血管挛缩等,可间接杀死肿瘤细胞。(3) PDT 可促进靶细胞释放细胞因子及炎症介质,并诱导炎症反应。Macdonald 等人的研究发现 5-ALA-PDT 会导致线粒体和核 DNA 损伤,线粒体快速释放的细胞色素 C 及半胱天冬酶 -3 和半胱天冬酶 -9 会导致大量的凋亡^[9]。这些结果表明 5-ALA-PDT 通过线粒体途径诱导凋亡。

与其他方式相比,5-ALA-PDT 的精确度更高,并发症更少,且是不能适应手术的患者的替代疗法。但目前在临床上未

形成规范的治疗策略。这可能部分是由于 PDT 疗法的局限,部分由于 5-ALA-PDT 在预临床试验的疗效不佳。究其原因,5-ALA-PDT 未成为胶质瘤治疗标准是由于其缺乏随机对照试验及核定最佳的用药方法。总体来讲,PDT 的效率与光敏剂的种类,辐射强度和时长,氧、光敏剂的浓度以及不同病理分级的胶质瘤组织的敏感性相关^[10]。优化这些参数的过程是困难的,会耗费大量的人力物力财力。5-ALA-PDT 的效率还可能被通过靶组织的光强不足及对周围正常脑组织的毒性所限制。而且,治疗后产生的水肿及长期的皮肤过敏反应也是神经外科医生需要处理的潜在的副反应。考虑到胶质瘤手术中荧光诊断的特异性,使 PpIX 在目标肿瘤大量堆积的技术也急需被开发出来。同时,筛选出在胶质瘤细胞中特异表达的抗原,并和与 5-ALA 耦合的抗体结合,通过这种方法提高 PpIX 的堆积并提升光动力诊断的额特异性。因此,如果 5-ALA-PDT 在胶质瘤组织中的选择性和特异性能够提高,5-ALA-PDT 将会成为一种极富潜力和竞争力的补充疗法。

4 前景展望

5-ALA 诱导荧光是一种应用于胶质瘤组织的有效的手术工具,5-ALA-PDT 可作为杀死残留肿瘤细胞的有发展前景的替代辅助治疗。虽然很多临床试验在 5-ALA 应用于胶质瘤治疗上取得了很大的进展,这个领域仍面临着很多挑战。比如,实质恶性肿瘤的特异显像仍是不充分的;由于正常脑组织与恶性胶质瘤细胞的强度对比不够明显,在浸润部位的切除范围的判断仍存疑^[11]。Panciant 等人通过联合 5-ALA 术中荧光和三维磁共振成像导航在提高肿瘤与正常组织的差异性上取得了成功^[12]。但是,在术中量化测量 PpIX 浓度的具体方法仍需被开发出来。在将来,临床和试验研究都应聚集在 5-ALA-PDT 与其他疗法的协同作用上,在消灭残留肿瘤细胞上的作用最大化。这种多治疗方法的使用可提高特异性并降低 PDT 的剂量,但是提高 PDT 的治疗效果。其他建议包括调整目前的 PDT 治疗方案,修改现有的光敏剂,或开发新的和更特异的光敏剂。同时需要进一步的研究阐明 5-ALA 摄取的可能机制来解释术中的多种发现。

参考文献(References)

- [1] Aydin H, Sillenber I, Von Lieven H. Patterns of failure following CT-based 3-D irradiation for malignant glioma [J]. Strahlenther Onkol, 2001, 177(8): 424-431
- [2] Coluccia D, Fandino J, Fujioka M, et al. Intraoperative 5-aminolevulinic-acid-induced fluorescence in meningiomas[J]. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152(10): 1711-1719
- [3] Blake E, Curnow A. The hydroxypyridinone iron chelator CP94 can enhance PpIX-induced PDT of cultured human glioma cells [J]. Photochem Photobio, 2010, 86(5): 1154-1160
- [4] Bottomley S S, Muller-ebherhard U. Pathophysiology of heme synthesis [J]. Seminars in hematology, 1988, 25(4): 282-302
- [5] Buytaert E, Dewaele M, Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1776(1): 86-107
- [6] Castano A P, Mroz P, Hamblin M R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity[J]. Nature reviews Cancer, 2006, 6(7): 535-545

- [7] Babu R, Adamson C. Fluorescence-Guided Malignant Glioma Resections[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2012; 1875-6220
- [8] Guyon L, Ascencio M, Collinet P, et al. Photodiagnosis and photodynamic therapy of peritoneal metastasis of ovarian cancer [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2012, 9(1): 16-31
- [9] Eljamel MS, Goodman C, Moseley H. ALA and Photofrin fluorescence-guided resection and repetitive PDT in glioblastoma multiforme: a single centre Phase III randomised controlled trial [J]. *Lasers in medical science*, 2008, 23(4): 361-367
- [10] Ferreira GC, Franco R, Lloyd S, et al. Structure and function of ferrochelatase[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 1995, 27(2): 221-229
- [11] Gossner L, Stolte M, Sroka R, et al. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(3): 448-455
- [12] Hallewin D, Vanherzele MA, Baert HL. Fluorescence detection of flat transitional cell carcinoma after intravesical instillation of aminolevulinic acid [J]. *American journal of clinical oncology*, 1998, 21(3): 223-225
- [13] Hefti M, Albert I, Luginbuehl V. Phenytoin reduces 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX accumulation in malignant glioma cells[J]. *J Neurooncol*, 2012, 108(3): 443-450
- [14] Jacob G, Dinca EB. Current data and strategy in glioblastoma multiforme[J]. *J Med Life*, 2009, 2(4): 386-393
- [15] Inoue H, Kajimoto Y, Shibata MA, et al. Massive apoptotic cell death of human glioma cells via a mitochondrial pathway following 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy[J]. *J Neurooncol*, 2007, 83(3): 223-231
- [16] Teng L, Nakada M, Zhao SG, et al. Silencing of ferrochelatase enhances 5-aminolevulinic acid-based fluorescence and photodynamic therapy efficacy[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(5): 798-807
- [17] Zhao SG, Chen XF, Wang LG, et al. Increased Expression of ABCB6 Enhances Protoporphyrin IX Accumulation and Photodynamic Effect in Human Glioma [J]. *Annals of surgical oncology*, 2013, 20(13): 4379-4388
- [18] Kemmner W, Wan K, Ruttinge S, et al. Silencing of human ferrochelatase causes abundant protoporphyrin-IX accumulation in colon cancer[J]. *FASEB J*, 2008, 22(2): 500-509
- [19] MacDonald I J, Dougherty TJ. Basic principles of photodynamic therapy[J]. *J Porphyr Phthalocya*, 2001, 5(2): 105-129
- [20] Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery- A technical note and preliminary report [J]. *Surgical Neurology*, 1998, 50(1): 41-48
- [21] Panciani PP, Fontanella M, Garbossa D, et al. aminolevulinic acid and neuronavigation in high-grade glioma surgery: results of a combined approach[J]. *Neurocirugia*, 2012, 23(1): 23-28

(上接第 2184 页)

- Shen Peng-fei, Hou Wei-lin, Chen Jian-bo, et al. Treatment of gluteal muscle contracture with arthroscopy [J]. *Journal of Clinical Orthopaedics*, 2015, 18(01): 124
- [29] 万里, 廖中东, 孙杰, 等. 内镜治疗注射性臀肌挛缩症的初步探讨[J]. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(10): 937-938
- Wan Li, Liao Zhong-dong, Sun Jie, et al. Endoscopic treatment of injectable gluteal muscle contracture [J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery*, 2014, 14(10): 937-938
- [30] 胡军祖, 佟磊, 王锐英, 等. 相对安全区皮下松解术治疗臀肌挛缩症的疗效观察[J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21(03): 303-304
- Hu Zu-jun, Tong Lei, Wang Rui-ying, et al. The clinical research of the treatment of gluteal muscle contracture with the operation-The percutaneous cutting of contracture fascia in the relatively safe region [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2013, 21(03): 303-304
- [31] Ye B, Zhou P, Xia Y, et al. New minimally invasive option for the treatment of gluteal muscle contracture[J]. *Orthopedics*, 2012, 35(12): 692-698
- [32] 李康华, 章灿, 廖瞻, 等. 青少年注射性臀肌挛缩症手术治疗分析[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(20): 3894-3896
- Li Kang-hua, Zhang Can, Liao Zhan, et al. Operative treatment of gluteal muscle contracture in adolescence [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2009, 9(20): 3894-3896
- [33] 罗凯燕, 徐瑞璟, 陈晶晶, 等. 5S 法在臀肌挛缩松解术后功能锻炼中的应用[J]. *护理实践与研究*, 2013, 10(16): 14-15
- Luo Kai-yan, Xu Rui-jing, Chen Jing-jing, et al. Application of "5S methods" in post-operative functional exercise of gluteal muscle contracture release [J]. *Nursing Practice and Research*, 2013, 10(16): 14-15
- [34] 朱浩明, 丁涛, 王桦, 等. 小切口潜行松解三步康复训练法治疗臀肌挛缩症的临床疗效[J]. *吉林医学*, 2015, 36(08): 1556-1557
- Zhu Hao-ming, Ding tao, Wang Hua, et al. Treatment of gluteal muscle contracture with small incision insidion lysis and three steps rehabilitative drills[J]. *Orthopedic Journal of China*, 2015, 36(08): 1556-1557
- [35] 郝晓艳. 儿童臀肌挛缩致骨盆倾斜的术后功能锻炼[J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(23): 148-149
- Hao Xiao-yan. Postoperative function exercise of children's gluteal muscle contracture concurrent pelvic tilt [J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2011, 15(23): 148-149
- [36] 汪曙红, 夏回容. 臀肌挛缩功能锻炼支架的改良及应用[J]. *护理学杂志*, 2011, 26(04): 93-94
- Wang Shu-hong, Xia Hui-rong. A modified supporter for functional exercise for gluteal muscle contracture[J]. *Journal of Nursing Science*, 2011, 26(04): 93-94