



电子、语音版

·综述·

5-氨基酮戊酸在胶质瘤中的应用和研究进展

赵伯言^{1,2}, 吴佳宁¹, 张程³, 刘诗雅², 靳津², 董兴丽¹, 赵世光^{1,2}

1. 深圳大学医学部, 广东 深圳 518000

2. 深圳大学总医院, 广东 深圳 518000

3. 多伦多大学士嘉堡分校, 加拿大安大略省 多伦多 MIC 1A4

摘要: 胶质瘤是中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤, 其预后通常不佳, 主要受手术切除范围的限制。尽管荧光引导手术系统的引入已将胶质瘤的手术切除率提高至65%, 但手术后复发仍然普遍, 部分原因在于手术浸润边界处残留的具有高侵袭性的肿瘤细胞, 包括神经胶质瘤干细胞(GSCs)。该综述旨在探讨5-氨基酮戊酸(5-ALA)在提高胶质瘤手术切除率中的应用现状、面临的挑战以及潜在的改进方法。笔者将分析5-ALA在荧光引导手术中的作用机制, 探讨其对浸润边界肿瘤细胞的识别能力, 以及如何通过荧光增敏技术提高其在手术中的效果。此外, 该文还将讨论5-ALA对胶质瘤患者预后和个体化治疗策略的潜在影响。通过深入理解5-ALA的生物学行为和细胞生物学特性, 笔者期望为胶质瘤的手术治疗提供更有效的方法, 从而改善患者的生存率和生活质量。

关键词: 胶质瘤; 手术切除率; 荧光引导手术; 5-氨基酮戊酸; 浸润边界; 神经胶质瘤干细胞

中图分类号: R739.4

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.02.014

Research advances in the application of 5-aminolevulinic acid in glioma

ZHAO Boyan^{1,2}, WU Jianing¹, ZHANG Cheng³, LIU Shiyu², JIN Jin², DONG Xingli¹, ZHAO Shiguang^{1,2}

1. Shenzhen University School of Medicine, Shenzhen, Guangdong 518000, China

2. Shenzhen University General Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China

3. University of Toronto Scarborough, Scarborough, ON, M1C 1A4, Canada

Corresponding author: ZHAO Shiguang, Email: guangsz@hotmail.com

Abstract: Glioma is the most common malignant tumor of the central nervous system, with a generally poor prognosis mainly due to limitations of the extent of surgical resection. Although the introduction of fluorescence-guided surgical system has increased the surgical resection rate of glioma to 65%, postoperative recurrence remains prevalent, partly due to the presence of highly invasive tumor cells, including glioma stem cells, at infiltrated surgical margins. This article reviews the current status of the application of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) in increasing the surgical resection rate of glioma, as well as related challenges and potential methods for improvement. This article also analyzes the mechanism of action of 5-ALA in fluorescence-guided surgery, discusses its ability to identify tumor cells at infiltrated margins, and explores how to improve the efficacy of 5-ALA through fluorescence enhancement techniques during surgery. Furthermore, this article discusses the potential impact of 5-ALA on the prognosis and individualized treatment strategies for glioma patients. Through a deeper understanding of the biological behavior and cellular characteristics of 5-ALA, it is hoped to provide more effective methods for the surgical treatment of glioma, thereby improving the survival rate and quality of life of patients.

基金项目: 国家自然科学基金(NO. 82272885); 深圳市科技计划资助(JCYJ20210324100001004); 深圳市科技计划资助(JCYJ20230808105205011); 广东省普通高校重点领域专项项目(2021ZDZX2020)。

收稿日期: 2024-09-30; **修回日期:** 2024-12-31

作者简介: 赵伯言, 男, 汉族, 博士研究生, 研究方向为脑胶质瘤的机制及转化研究。

通信作者: 赵世光, 男, 汉族, 教授, 博士生导师, 研究方向为脑胶质瘤诊断与治疗。Email: guangsz@hotmail.com。

Keywords: glioma; surgical resection rate; fluorescence-guided surgery; 5-aminolevulinic acid; infiltrative margins; glioma stem cells

胶质瘤作为中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤,其治疗效果和患者预后与手术切除率密切相关^[1]。尽管手术切除是提高生存率的关键,但由于胶质瘤的高侵袭性和复杂的生物学特性,使得彻底切除极具挑战性^[2]。在这一背景下,荧光引导手术系统的出现,尤其是5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)的应用,为提高胶质瘤的手术切除率带来了新的希望^[3]。

5-ALA作为一种荧光剂,能够在肿瘤细胞中积累并产生特定的荧光,从而帮助外科医生在手术中更准确地识别肿瘤组织和正常脑组织的界限^[4]。然而,即便是在5-ALA的辅助下,手术浸润边界处仍可能残留有侵袭性极强的肿瘤细胞,包括神经胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs),这些细胞是胶质瘤复发的根源^[5]。因此,了解这些肿瘤细胞的生物学行为,以及它们对荧光强度和手术切除率的影响,对于提高手术效果至关重要^[6]。

因此,本文将探讨胶质瘤浸润边界的生物学特征,包括GSCs的角色和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的影响^[7]。并将评估5-ALA在胶质瘤手术中的应用现状,包括其荧光技术原理、当前应用的效果以及存在的限制因素^[8]。此外,本文还将讨论5-ALA药物改进的方法,如增强荧光强度和提提高荧光特异性的策略^[9],以及5-ALA的潜在作用机制,特别是其在肿瘤细胞代谢和TME中的作用^[10]。分析5-ALA在提高胶质瘤手术切除率及预后中的作用,探讨其在个体化治疗中的潜力以及对长期预后的影响^[11-13]。通过全面评述5-ALA在胶质瘤手术中的应用,探讨其在提高手术切除率和改善患者预后方面的潜力与挑战,为胶质瘤的治疗提供新的视角和策略。

1 胶质瘤浸润边界的生物学特征

1.1 GSCs角色

胶质瘤浸润边界的生物学特征中,GSCs扮演着至关重要的角色。GSCs具有自我更新和多向分化的能力,能够在治疗后重建肿瘤,导致疾病复发^[14]。研究表明,GSCs在胶质瘤的侵袭性、治疗抵抗性以及不良预后中起着核心作用^[15]。GSCs通常位于TME的特定区域,如缺氧区域,这些区域为GSCs提供了逃避免疫监视和化疗药物的庇护所^[16]。因此,识别和靶向GSCs对于提高胶质瘤手术切除率和改善患者预后至关重要。

1.2 TME的影响

TME是一个复杂的生物系统,由肿瘤细胞、免疫细胞、血管细胞、细胞外基质以及多种细胞因子和化学信号组成^[17]。TME在肿瘤的生长、侵袭和治疗反应中起着关键作用。特别是在胶质瘤浸润边界,TME的组成和特性

对肿瘤细胞的行为产生深远影响^[18]。例如,TME中的缺氧条件可以促进GSCs的维持和增殖,同时也增加了肿瘤细胞对放疗和化疗的抵抗性^[19]。不仅如此,由于胶质瘤的微环境由肿瘤细胞、免疫细胞及其分泌的各种细胞因子组成。这些细胞因子,包括促炎因子、抗炎因子和趋化因子,构成了一个微环境网络,它们通过相互作用,共同调节区域免疫效应^[20]。神经胶质瘤高度抑制肿瘤免疫,并且产生免疫抑制因子,如转化生长因子 β (TGF- β)、白介素10(IL-10)和吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)^[21]。同样,由于它还可以表达免疫检查点的配体从而进一步抑制免疫反应^[22],因此很难使用免疫疗法治疗对胶质瘤进行有效的干预。此外,胶质瘤的免疫微环境充满了大量的调节性T细胞(Tregs)、M2肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和髓系抑制细胞(MDSC),这些细胞也与神经胶质瘤的不良预后密切相关^[23]。因此,深入理解TME的特性对于开发新的治疗策略和提高手术切除率具有重要意义。

1.3 浸润边界的细胞生物学行为

胶质瘤浸润边界的细胞生物学行为是决定肿瘤切除难易程度的关键因素。在这一区域,肿瘤细胞表现出高度的侵袭性,能够穿越大脑的正常组织屏障,向周围健康脑组织浸润^[24]。这种侵袭性行为与多种分子途径有关,包括细胞外基质降解酶的激活、细胞黏附分子的改变以及迁移相关信号通路的调节^[25]。此外,浸润边界区域的肿瘤细胞可能具有不同的遗传和表观遗传特征,这些特征可能与肿瘤的复发和治疗抵抗性相关^[26]。因此,深入研究浸润边界的细胞生物学特性对于改善胶质瘤的手术结果具有重要意义。

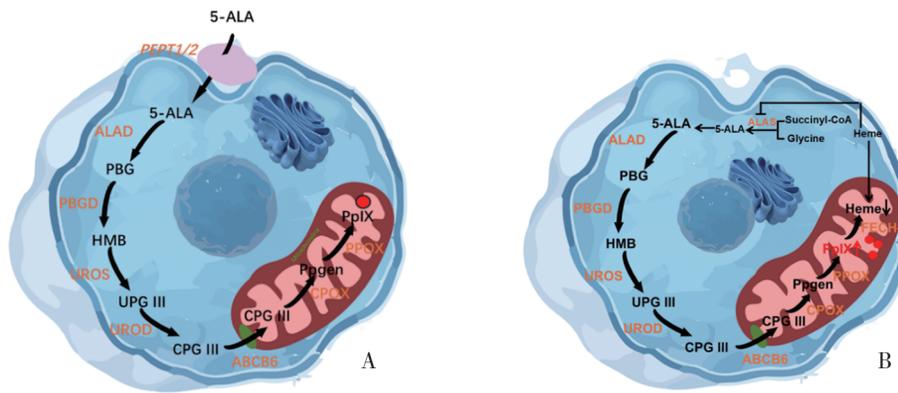
2 5-ALA在胶质瘤手术中的应用现状

2.1 5-ALA引导的荧光技术原理

5-ALA是一种前体物质,可在体内转化为光敏剂原卟啉IX(protoporphyrin IX, PpIX),后者在特定波长的光照射下产生红色荧光。这一特性被用于荧光引导手术(fluorescent guided surgery, FGS),以提高胶质瘤的切除率。5-ALA通常以口服形式给药,其优势在于稳定的药物浓度,5-ALA在经过胃肠道吸收后,缓慢进入血液循环并逐步转化为PpIX,随着肿瘤细胞积累大量的PpIX,从而在荧光显微镜下发出明显的荧光,帮助外科医生区分肿瘤组织和正常脑组织^[1](如图1)。这种方法已被证实可以显著提高恶性胶质瘤的切除率,并可能改善患者的预后^[4]。

2.2 5-ALA在胶质瘤术中成像中的应用

5-ALA在荧光成像技术中的应用,已被广泛用于胶质瘤手术中。5-ALA在体内代谢为PpIX,后者在蓝光照



A: 5-ALA在细胞内转化为PpIX的代谢途径; B: PpIX在细胞中积累机制; 其中, PEPT 1/2: 肽转运蛋白 1/2; ALAD: ALA脱水酶; PBG: 胆色素原; PBGD: 胆色素原脱氢酶; HMB: 羟甲基胆烷; UROS: 尿卟啉原 III 合酶; UPG III: 尿卟啉原 III; UROD: 尿卟啉原脱羧酶; CPG III: 粪卟啉原 III; ABCB 6: ATP结合盒转运蛋白 B6; CPOX: 粪卟啉原 III 氧化酶; Ppogen: 原卟啉原; PPOX: 原卟啉原氧化酶; Mitochondria: 线粒体; PpIX: 原卟啉 IX; FECH: 亚铁螯合酶; Heme: 血红素; succinyl-CoA: 琥珀酰辅酶 A; glycine: 甘氨酸; ALAS: 氨基乙酰丙酸合酶。

图1 5-ALA在细胞内转化为PpIX的代谢途径及其积累机制

射下会发出红色荧光,这使得肿瘤组织在手术过程中更易于识别和切除。根据FDA的批准,5-ALA被用作术中光学成像剂,以提高对高等级胶质瘤的可视化效果^[27]。研究表明,5-ALA辅助的FGS可以显著提高肿瘤切除的范围和患者的生存率^[28]。然而,5-ALA的荧光信号在不同类型的胶质瘤中存在差异,某些情况下可能会出现假阳性或假阴性结果,这要求外科医生在使用时进行谨慎的解读^[29]。此外,结合其他成像技术如术中超声(intraoperative ultrasound, IOUS)和神经导航系统,可以进一步提高手术的精确性和安全性^[30]。

2.3 提高肿瘤切除率的临床研究

多项临床研究表明,5-ALA的使用能够显著提高高等级胶质瘤的切除率,进而改善患者的预后。例如,有研究分析了827例胶质瘤患者,结果显示IV级胶质瘤的荧光阳性率高达95.4%^[31]。此外,5-ALA的应用还与延长无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)相关联^[32]。在一项随机对照试验中,使用5-ALA的患者在术后复发率和生存率方面均优于未使用的对照组^[33]。然而,尽管5-ALA在术中成像中展现出良好的效果,仍需注意其在某些情况下可能导致的假阳性结果,这可能会影响手术决策^[29]。因此,进一步的研究将集中在优化5-ALA的使用策略和结合其他成像技术,以期在提高肿瘤切除率的同时,最大限度地减少对正常脑组织的损伤。

2.4 5-ALA在胶质瘤化疗中的潜力

5-ALA作为一种光敏剂,近年来在胶质瘤的治疗中显示出良好的应用潜力。研究表明,5-ALA不仅可以作为手术中的荧光引导剂,还可以与化疗药物联合使用,以提高治疗效果。5-ALA在胶质瘤细胞中转化为PpIX,后

者在特定波长的光照射下能够产生光毒性反应,从而杀死肿瘤细胞^[34]。结合化疗药物,如紫杉醇或顺铂等,可以增强5-ALA的抗肿瘤效果。研究发现,5-ALA与化疗药物联合使用时,能够显著提高胶质瘤干细胞的敏感性,特别是对高侵袭性胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)^[35-36]。此外,5-ALA的光动力治疗(PDT)与化疗的结合被认为是一种新兴的治疗策略,能够克服传统化疗的耐药性,提升治疗效果^[37]。

2.5 影响治疗效果的因素分析

尽管5-ALA在胶质瘤化疗中的应用前景广阔,但其治疗效果受多种因素的影响。首先,肿瘤的生物特性,如肿瘤的分级、细胞类型和微环境,都可能影响5-ALA的代谢和PpIX的积累程度^[31]。例如,高级别胶质瘤(如GBM)通常表现出更强的5-ALA荧光反应,这与其细胞中较高的PpIX水平有关^[32]。其次,患者的个体差异,如年龄、性别和基础健康状况,也会影响治疗反应^[29]。此外,手术技术的优化和术中影像学辅助(如超声引导)也被认为是影响5-ALA治疗效果的重要因素^[38]。最后,联合化疗药物的选择和给药方案的制定也对5-ALA的疗效有显著影响,因此在临床应用中需综合考虑这些因素,以制定个体化的治疗策略^[39]。

2.6 5-ALA与放疗的协同效应

5-ALA作为一种前药,能够在肿瘤细胞中积累生成PpIX,后者在光照下具有光敏特性。研究表明,5-ALA不仅在荧光引导下的肿瘤切除中发挥作用,还可能增强放疗的效果。5-ALA的代谢产物PpIX对肿瘤细胞的选择性积累使其成为放疗的潜在增强剂。通过与放疗联合使用,5-ALA能够提高放射线对肿瘤细胞的杀伤效果,降低正常组织的损伤风险,从而提高患者的生存率和生活质

量^[34]。在一些临床试验中,5-ALA与放疗的联合应用显示出较单独使用放疗更好的疗效,尤其是在高等级胶质瘤患者中,5-ALA的使用能够显著提高肿瘤的局部控制率和延长PFS^[32]。

2.7 临床试验结果与前景

近年来,关于5-ALA与放疗联合使用的临床试验逐渐增多,结果显示其在多种肿瘤类型中的应用前景广阔。例如,在高等级胶质瘤患者中,5-ALA的使用不仅提高了肿瘤切除的彻底性,还改善了患者的生存率和生活质量^[27]。一些研究表明,5-ALA与放疗的联合治疗能够显著提高肿瘤细胞对放射线的敏感性,进而增强放疗的疗效^[38]。此外,5-ALA的安全性也得到了广泛认可,临床研究显示其副作用相对较小,适合与其他治疗手段联合使用^[31]。未来的研究方向可能集中在优化5-ALA的给药方案、探索其与其他治疗方法的联合应用以及评估其在不同肿瘤类型中的疗效,以期临床提供更有有效的治疗策略^[40]。

2.8 5-ALA在胶质瘤治疗中的挑战与未来方向

5-ALA作为一种光敏剂,已被证明在胶质瘤手术中具有重要的临床应用价值。其通过在肿瘤细胞中积累并在特定波长的光照射下发出荧光,帮助外科医生更清晰地识别肿瘤边界,从而实现更彻底的肿瘤切除。然而,5-ALA的临床应用仍面临诸多挑战。首先,5-ALA的荧光信号在某些情况下可能不够强烈,导致肿瘤边界的识别不够清晰,尤其是在肿瘤与周围正常脑组织界限模糊的情况下^[41]。其次,5-ALA的有效性受限于其在不同患者中的代谢差异,这可能导致荧光信号的个体差异,影响手术效果。此外,5-ALA的使用仍需遵循严格的FDA批准流程,限制了其在更广泛临床场景中的应用^[42]。最后,5-ALA的成本和可及性也是其推广应用的障碍之一,特别是在资源有限的医疗环境中。

2.9 当前5-ALA应用的效果评估

5-ALA辅助的FGS已经在多个临床试验中显示出其对提高胶质瘤切除率的有效性。研究表明,使用5-ALA辅助的FGS可以将胶质瘤的完全切除率从36%提高到65%以上^[3]。此外,与传统手术相比,5-ALA辅助的FGS还能显著延长患者的PFS和OS^[43]。然而,尽管有这些积极结果,但5-ALA辅助的FGS在实际应用中仍面临一些限制,如荧光强度不足以及特异性不高等问题。荧光素钠(fluorescein)作为术中另一种荧光引导剂,在高等级胶质瘤的切除手术中被广泛应用。研究显示,使用这两种荧光剂均能够提高肿瘤的切除率。根据一项回顾性研究,158例患者使用5-ALA进行手术,其肿瘤切除率为96.9%,而51例患者使用荧光素钠,其切除率为97.4%^[44]。尽管两者在切除率上没有统计学差异,但是5-ALA作为FDA批准的荧光剂被认为是更为特异的肿瘤代谢标志

物,能够有效识别肿瘤边界,尤其适合于需要精细切除的病例^[45]。相比之下,荧光素钠的使用更为广泛,对血脑屏障破坏区域的识别效果显著,适用于多种对比增强的病变^[46]。然而,荧光素钠的缺点在于其对肿瘤细胞的选择性较低,可能导致假阳性结果^[47]。因此,5-ALA与荧光素钠的联合应用前景广阔。

尽管5-ALA辅助的FGS技术在胶质瘤手术中取得了进展,但其应用仍受到一些限制因素的影响。首先,不是所有的胶质瘤细胞都能够积累足够的PpIX来产生可检测的荧光,特别是那些位于浸润边界的肿瘤细胞^[48]。其次,某些非肿瘤细胞也可能积累PpIX,导致假阳性结果,从而影响手术切除的精确性^[49]。此外,荧光强度受到多种因素影响,包括5-ALA的剂量、服用时间以及患者个体差异等^[50]。因此,为了提高5-ALA辅助FGS的效果,需要对这些限制因素进行深入研究和优化。

3 5-ALA药物改进方法

3.1 增强荧光强度的策略

为了提高5-ALA在胶质瘤手术中的荧光强度,研究者们采取了多种策略。一种方法是通过优化5-ALA的剂量和给药时间来增强其在肿瘤细胞中的积累^[1]。此外,研究表明,与其他药物联合使用5-ALA可以增强其荧光效果。例如,与铁噻呤酶抑制剂联用可以提高5-ALA的代谢效率,从而增强荧光信号^[51]。还有研究指出,通过调节TME的pH值,可以改变5-ALA的代谢途径,进而增强荧光强度^[50]。这些方法的共同目标是确保在手术过程中能够更清晰地识别出肿瘤组织,以实现更彻底的切除。

3.2 提高荧光特异性的方法

提高荧光特异性是另一个关键的改进方向。为了避免非特异性荧光导致的误切或漏切,研究者们正在探索新的分子探针和靶向策略。例如,开发特异性结合到肿瘤细胞表面标志物的荧光探针,可以提高荧光的特异性^[52]。此外,通过基因工程手段改造5-ALA的代谢途径,使其在肿瘤细胞中更加特异性地积累,也是一个有前景的研究方向^[53]。这些方法有望在未来的临床实践中提高胶质瘤手术的精确性。

3.3 药物递送系统的优化

优化药物递送系统可以提高5-ALA在肿瘤组织中的浓度和稳定性,从而增强其荧光效果。纳米技术在这一领域展现出巨大潜力,通过纳米载体可以实现5-ALA的定向递送和缓释^[54]。例如,利用脂质体或聚合物微球包裹5-ALA,可以提高其在肿瘤组织中的渗透性和保留时间^[55]。此外,磁性纳米粒子被用于引导5-ALA到达肿瘤部位,通过外部磁场的作用实现精准递送^[56]。这些高级递送系统的开发,为提高5-ALA在胶质瘤手术中的应用效果提供了新的可能性。

4 5-ALA的潜在作用机制

4.1 5-ALA在肿瘤细胞代谢中的作用

5-ALA在细胞内被转化为PpIX,这一转化过程涉及多个酶促反应,这些酶在肿瘤细胞中往往过表达^[57]。PpIX的积累导致肿瘤细胞在特定波长的光照射下发出荧光,从而实现肿瘤的可视化^[1](如图1所示)。研究表明,5-ALA诱导的PpIX在胶质瘤细胞中的积累与细胞的氧化还原状态有关,这可能是因为PpIX的合成与铁离子的代谢紧密相关,而铁离子是氧化还原反应的重要参与者^[58]。此外,5-ALA诱导的PpIX积累还受到线粒体功能和细胞周期阶段的影响^[59]。因此,5-ALA在肿瘤细胞代谢中的作用机制复杂多样,与细胞内多个代谢途径和生物学过程相互作用。

4.2 5-ALA与TME的相互作用

TME对5-ALA诱导的PpIX积累和荧光强度有显著影响。低氧环境(缺氧)会增加某些肿瘤细胞中PpIX的合成,这可能是由于缺氧诱导的低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)上调了与PpIX合成相关的酶^[60]。此外,微环境中的酸性条件也被发现可以影响5-ALA的摄取和PpIX的合成^[4]。因此,TME中的氧分压、pH值、营养素供应等因素都可能影响5-ALA在肿瘤治疗中的效果。而在不同级别的胶质瘤中,这些微环境条件也不尽相同。所以5-ALA在不同级别胶质瘤中的手术效果表现出明显差异。高等级胶质瘤对5-ALA的反应较好,荧光信号强,切除率高。而在低等级胶质瘤中,5-ALA的荧光信号相对较弱,切除效果不如高等级肿瘤显著。研究表明,5-ALA在高等级胶质瘤中能够实现更高的切除率和更好的预后,而在低

等级胶质瘤中则效果有限^[61]。因此,了解这些相互作用对于优化5-ALA在手术中的应用至关重要,并且应根据肿瘤的具体类型和等级进行个体化调整5-ALA的应用。

4.3 5-ALA对GSCs的影响

GSCs是一群具有自我更新和多向分化潜能的细胞,它们在肿瘤发生、发展和耐药性形成中起着关键作用^[14]。近期研究表明,5-ALA对GSCs也具有选择性毒性,这可能与GSCs特有的代谢特征有关^[62]。例如,GSCs中某些与PpIX合成相关的酶活性较高,可能导致这些细胞对5-ALA更敏感^[63]。此外,5-ALA还可能通过影响GSCs的信号通路来抑制其生长和增殖^[64]。因此,5-ALA在消除GSCs方面具有潜在价值,这对于提高手术切除率和减少复发具有重要意义。

5 5-ALA在提高切除率及预后中的作用

5.1 5-ALA对手术切除率的影响

5-ALA作为一种前体药物,在胶质瘤手术中通过诱导肿瘤细胞产生特异性荧光,帮助外科医生区分肿瘤组织与正常脑组织,从而提高了手术切除率^[1]。研究表明,使用5-ALA荧光引导的手术可以显著提高胶质瘤的总切除率(见表1),减少残留肿瘤组织,这对于延长患者无病生存期和OS具有重要意义^[65]。然而,尽管5-ALA能够提高可视化肿瘤边界的能力,但在识别浸润边界的微小肿瘤细胞方面仍存在局限性,这些细胞可能是术后复发的潜在源头^[66]。因此,未来的研究需要集中在如何提高5-ALA在识别微小肿瘤残留方面的敏感性和特异性(见表2),以进一步提升手术切除率。

表1 5-ALA在胶质瘤患者中切除范围的研究总结

作者	患者人数/例	患者人群	研究设计	中位年龄/岁 (年龄范围)	随访/月	结论
Stummer, et al. ^[66]	322	恶性胶质瘤	III期随机对照实验,5-ALA vs. 白光	60(23~73)	35.4	GTR:65% vs. 36%
Eyüpoglu, et al. ^[64]	37	疑似高等级胶质瘤	前瞻性队列研究,iMRI vs. 5-ALA+iMRI	54(33~75)	-	EOR: 57.6% vs. 71.2%
Roder, et al. ^[67]	27 (iMRI) vs. 40 (5-ALA) vs. 66 (白光)	可全切的GBM	病例系列,iMRI vs. 5-ALA vs. 白光	56(18~84)	6	GTR:74% vs. 46% vs. 28%
Coburger, et al. ^[68]	33 (5-ALA + iMRI) vs. 144 (iMRI)	可完全切除的高等级胶质瘤	匹配病例对照研究,5-ALA+iMRI vs. iMRI	57(26~76)	31	GTR:100% vs. 82%
Della, et al. ^[69]	155	可完全切除的高等级胶质瘤	前瞻性病例系列,功能区 vs. 非功能区	58(27~79)	-	GTR:90% vs. 96%
Kim, et al. ^[70]	40 (5-ALA) vs. 40 (白光)	新诊断的GBM	前瞻性病例系列,5-ALA vs. 白光	51(16~77)	12	EOR:97% vs. 84.7%

注:GTR为完全切除;iMRI为术中核磁共振成像;EOR为切除范围,GBM为胶质母细胞瘤。

5.2 5-ALA在个体化治疗中的潜力

个体化治疗是现代医学的一个重要趋势,它要求根据患者的具体情况制定治疗方案。在胶质瘤治疗中,5-ALA

的应用为实现个体化手术提供了可能性。通过评估荧光强度和分布模式,外科医生可以更精确地确定肿瘤边界和浸润区域,从而为每位患者量身定制手术策略^[77-78]。

表2 5-ALA应用及其成像技术相关的临床研究列表

作者	可视化技术	患者人数	胶质瘤等级	GTR/%	特异性	灵敏度
Stummer, et al. [71]	广角外科显微镜	52	HGG	63	-	-
Eyüpoglu, et al. [64]	广角外科显微镜	270	HGG	65	-	-
Roberts, et al. [72]	广角外科显微镜	11	HGG	-	71%	75%
Valdés, et al. [49]	基于探针的光谱技术	14	HGG & LGG	-	92%	84%
Stummer, et al. [73]	基于探针的光谱技术	13	HGG	-	95%	72%
Belloch, et al. [74]	基于探针的广角显微镜	21	HGG	71	-	-
Rapp, et al. [75]	基于探针的广角显微镜	8	HGG	-	87%	100%
Valdés, et al. [76]	基于探针的光谱技术	6	LGG	-	82%	58%

注: HGG为高级别胶质瘤; LGG为低级别胶质瘤。

此外, 5-ALA引导下的荧光技术也有助于术中决策, 去如何平衡最大限度切除肿瘤与保护关键脑功能区域之间的关系^[79]。然而, 个体差异如肿瘤细胞代谢活性和荧光吸收率等因素可能影响5-ALA的效果^[80]。因此, 未来的研究需要更深入地探讨这些个体差异对5-ALA应用效果的影响。

5.3 5-ALA对长期预后的影响

尽管5-ALA已被证实可以提高胶质瘤手术切除率, 但其对患者长期预后的影响仍需进一步评估。一些临床试验显示, 使用5-ALA荧光引导手术的患者具有更好的OS和PFS^[51]。这可能是由于更彻底的肿瘤切除减少了复发和转移的风险^[81]。然而, 即使在荧光引导下进行了彻底切除, 某些患者仍然会经历快速复发。这表明除了手术切除率之外, 还有其他因素如肿瘤生物学特性和患者免疫状态等影响着预后^[2]。因此, 未来的工作需要将5-ALA引导手术与其他治疗模式如放疗和化疗相结合, 以全面评估其对长期预后的贡献。

6 总结与展望

首先, 5-ALA荧光引导手术已经证明能够显著提高胶质瘤的切除率, 这对于延长患者生存期和提高生活质量至关重要。然而, 由于GSCs和微环境因素的复杂性, 手术浸润边界的精确识别仍然是一个挑战。尽管5-ALA提供了一种有希望的途径, 但其在临床实践中的应用受到荧光强度、特异性和药物递送系统等限制因素的影响。其次, 为了克服这些限制, 研究人员正在探索增强荧光强度、提高特异性和优化药物递送系统的策略。这些改进方法可能会增加5-ALA在手术中的有效性, 从而进一步提高切除率并减少复发。最后, 5-ALA对肿瘤细胞代谢、微环境相互作用以及对GSCs的影响揭示了其潜在的多重作用机制。这些发现为未来的个体化治疗策略提供了新的视角, 并可能导致更加精确和有效的治疗方法。

综上所述, 5-ALA在胶质瘤手术中的应用展现出显著潜力, 但仍需进一步研究以解决现有限制并最大化其临床效益。未来的研究应集中于优化5-ALA的药物特性、提升荧光引导技术的精确性, 并开发针对个体患者特

点的治疗方案。通过这些努力, 我们有望实现更高的胶质瘤切除率和更好的患者预后。

参 考 文 献

- [1] WELLER M, WEN PY, CHANG SM, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 33.
- [2] IUS T, PAULETTO G, ISOLA M, et al. Surgery for insular low-grade glioma: predictors of postoperative seizure outcome[J]. J Neurosurg, 2014, 120(1): 12-23.
- [3] HADJIPANAYIS CG, STUMMER W. 5-ALA and FDA approval for glioma surgery[J]. J Neurooncol, 2019, 141(3): 479-486.
- [4] WALKE A, BLACK D, VALDES PA, et al. Challenges in, and recommendations for, hyperspectral imaging in *ex vivo* malignant glioma biopsy measurements[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 3829.
- [5] LAU D, HERVEY-JUMPER SL, CHANG SS, et al. A prospective Phase II clinical trial of 5-aminolevulinic acid to assess the correlation of intraoperative fluorescence intensity and degree of histologic cellularity during resection of high-grade gliomas[J]. J Neurosurg, 2016, 124(5): 1300-1309.
- [6] CHIRIZZI C, PELLEGATTA S, GORI A, et al. Next-generation agents for fluorescence-guided glioblastoma surgery[J]. Bioeng Transl Med, 2024, 9(3): e10608.
- [7] GIMPLE RC, BHARGAVA S, DIXIT D, et al. Glioblastoma stem cells: lessons from the tumor hierarchy in a lethal cancer[J]. Genes Dev, 2019, 33(11/12): 591-609.
- [8] GAUTHERON A, BERNSTOCK JD, PICART T, et al. 5-ALA induced PpIX fluorescence spectroscopy in neurosurgery: a review[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1310282.
- [9] QUACH S, SCHWARTZ C, AUMILLER M, et al. Interstitial photodynamic therapy for newly diagnosed glioblastoma[J]. J Neurooncol, 2023, 162(1): 217-223.
- [10] STEPP H, STUMMER W. 5-ALA in the management of malignant glioma[J]. Lasers Surg Med, 2018, 50(5): 399-419.
- [11] DÍEZ VALLE R, TEJADA SOLIS S, IDOATE GASTEARENA MA, et al. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: volumetric analysis of extent of resection in single-center experience[J]. J Neurooncol, 2011, 102(1): 105-113.
- [12] POETSCH N, WOEHRER A, GESPERGER J, et al. Visual and semiquantitative ¹¹C-methionine PET: an independent

- prognostic factor for survival of newly diagnosed and treatment-naïve gliomas[J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(3): 411-419.
- [13] SUERO MOLINA E, BLACK D, KANEKO S, et al. Double dose of 5-aminolevulinic acid and its effect on protoporphyrin IX accumulation in low-grade glioma[J]. *J Neurosurg*, 2022, 137(4): 943-952.
- [14] SINGH SK, HAWKINS C, CLARKE ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells[J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 396-401.
- [15] STOPSCHINSKI BE, BEIER CP, BEIER D. Glioblastoma cancer stem cells--from concept to clinical application[J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(1): 32-40.
- [16] 李海梅. 基于肿瘤微环境调控的近红外区诊疗策略构建及应用[D]. 武汉大学, 2023. DOI: 10.27380/d.cnki.gwkju.2023.000508.
- [17] QUAIL DF, JOYCE JA. The microenvironmental landscape of brain tumors[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 326-341.
- [18] YOU H, BALUSZEK S, KAMINSKA B. Supportive roles of brain macrophages in CNS metastases and assessment of new approaches targeting their functions[J]. *Theranostics*, 2020, 10(7): 2949-2964.
- [19] LI ZZ, BAO SD, WU QL, et al. Hypoxia-inducible factors regulate tumorigenic capacity of glioma stem cells[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(6): 501-513.
- [20] GRABOWSKI MM, SANKEY EW, RYAN KJ, et al. Immune suppression in gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2021, 151(1): 3-12.
- [21] PREUSSER M, LIM M, HAFNER DA, et al. Prospects of immune checkpoint modulators in the treatment of glioblastoma[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(9): 504-514.
- [22] HODGES TR, OTT M, XIU J, et al. Mutational burden, immune checkpoint expression, and mismatch repair in glioma: implications for immune checkpoint immunotherapy[J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(8): 1047-1057.
- [23] YUE Q, ZHANG X, YE HX, et al. The prognostic value of Foxp3+ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with glioblastoma[J]. *J Neurooncol*, 2014, 116(2): 251-259.
- [24] CHEN X, MAO YG, YU ZQ, et al. Potential rules of anesthetic gases on glioma[J]. *Med Gas Res*, 2020, 10(1): 50-53.
- [25] LATHIA JD, MACK SC, MULKEARNS-HUBERT EE, et al. Cancer stem cells in glioblastoma[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(12): 1203-1217.
- [26] SOTTORIVA A, SPITERI I, PICCIRILLO SGM, et al. Intratumor heterogeneity in human glioblastoma reflects cancer evolutionary dynamics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(10): 4009-4014.
- [27] DÍEZ VALLE R, HADJIPANAYIS CG, STUMMER W. Established and emerging uses of 5-ALA in the brain: an overview[J]. *J Neurooncol*, 2019, 141(3): 487-494.
- [28] PASHIKANTI G, CHAVAN LN, LIEBESKIND LS, et al. Synthetic efforts toward the synthesis of a fluorinated analog of 5-aminolevulinic acid: practical synthesis of racemic and enantiomerically defined 3-fluoro-5-aminolevulinic acid[J]. *J Org Chem*, 2024, 89(17): 12176-12186.
- [29] LA ROCCA G, SABATINO G, MENNA G, et al. 5-aminolevulinic acid false positives in cerebral neuro-oncology: not all that is fluorescent is tumor. A case-based update and literature review[J]. *World Neurosurg*, 2020, 137: 187-193.
- [30] DELLA PEPA GM, IUS T, MENNA G, et al. "Dark corridors" in 5-ALA resection of high-grade gliomas: combining fluorescence-guided surgery and contrast-enhanced ultrasonography to better explore the surgical field[J]. *J Neurosurg Sci*, 2019, 63(6): 688-696.
- [31] JI SY, KIM JW, PARK CK. Experience profiling of fluorescence-guided surgery I: gliomas[J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2019, 7(2): 98-104.
- [32] WEI RJ, CHEN H, CAI YX, et al. Application of intraoperative ultrasound in the resection of high-grade gliomas[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1240150.
- [33] YAMAMOTO J, KITAGAWA T, MIYAOKA R, et al. 5-Aminolevulinic acid: pitfalls of fluorescence-guided resection for malignant gliomas and application for malignant glioma therapy[J]. *J UOEH*, 2020, 42(1): 27-34.
- [34] OMURA N, NONOGUCHI N, FUJISHIRO T, et al. Ablation efficacy of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy on human glioma stem cells[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023, 41: 103119.
- [35] SHONO K, MIZOBUCHI Y, YAMAGUCHI I, et al. Elevated cellular PpIX potentiates sonodynamic therapy in a mouse glioma stem cell-bearing glioma model by downregulating the Akt/NF- κ B/*MDR1* pathway[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15105.
- [36] LI R, CHEN ZM, DAI ZF, et al. Nanotechnology assisted photo- and sonodynamic therapy for overcoming drug resistance[J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18(2): 388-400.
- [37] WANG XF, TIAN Y, LIAO X, et al. Enhancing selective photosensitizer accumulation and oxygen supply for high-efficacy photodynamic therapy toward glioma by 5-aminolevulinic acid loaded nanoplatfrom[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2020, 565: 483-493.
- [38] LI YL, SU YT, LI ZX, et al. Supramolecular combination cancer therapy based on macrocyclic supramolecular materials[J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(22): 4855.
- [39] AKBARZADEH F, KHOSHGARD K. Enhancement of the effect of novel targeted 5-aminolevulinic acid conjugated bismuth oxide nanoparticles-based photodynamic therapy by simultaneous radiotherapy on KB cells[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2024, 46: 104025.
- [40] MCCRACKEN DJ, SCHUPPER AJ, LAKOMKIN N, et al. Turning on the light for brain tumor surgery: a 5-aminolevulinic acid story[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(S6): S52-S61.
- [41] KORNBAUSCH N, MÉRIGNAC-LACOMBE J, NEIERS F, et al. Perspectives on nasal odorant metabolism research[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(44): 16488-16492.

- [42] YOUNGBLOOD MW, STUPP R, SONABEND AM. Role of resection in glioblastoma management[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2021, 32(1): 9-22.
- [43] HANSEN RW, PEDERSEN CB, HALLE B, et al. Comparison of 5-aminolevulinic acid and sodium fluorescein for intraoperative tumor visualization in patients with high-grade gliomas: a single-center retrospective study[J]. *J Neurosurg*, 2020, 133(5): 1324-1331.
- [44] MATTOGNO PP, MENNA G, PENNISI G, et al. Comparison of effectiveness, feasibility, indications, and limitations of different intraoperative dyes in spinal neuro-oncologic surgery. A systematic review[J]. *World Neurosurg*, 2022, 168: 146-153.
- [45] SAVE AV, GILL BJ, D'AMICO RS, et al. Fluorescein-guided resection of gliomas[J]. *J Neurosurg Sci*, 2019, 63(6): 648-655.
- [46] MAZUREK M, KULESZA B, STOMA F, et al. Characteristics of fluorescent intraoperative dyes helpful in gross total resection of high-grade gliomas-a systematic review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(12): 1100.
- [47] WYSS-DESSERICH MT, SUN CH, WYSS P, et al. Accumulation of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in normal and neoplastic human endometrial epithelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 224(3): 819-824.
- [48] PÉTUSSEAU A, BRUZA P, POGUE B. Protoporphyrin IX delayed fluorescence imaging: a modality for hypoxia-based surgical guidance[J]. *J Biomed Opt*, 2022, 27(10): 106005.
- [49] VALDÉS PA, KIM A, BRANTSCH M, et al. δ -aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX concentration correlates with histopathologic markers of malignancy in human gliomas: the need for quantitative fluorescence-guided resection to identify regions of increasing malignancy[J]. *Neuro Oncol*, 2011, 13(8): 846-856.
- [50] SCHIMANSKI A, EBBERT L, SABEL MC, et al. Human glioblastoma stem-like cells accumulate protoporphyrin IX when subjected to exogenous 5-aminolevulinic acid, rendering them sensitive to photodynamic treatment[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2016, 163: 203-210.
- [51] STEINKAMP PJ, VOSKUIL FJ, VAN DER VEGT B, et al. A standardized framework for fluorescence-guided margin assessment for head and neck cancer using a tumor acidosis sensitive optical imaging agent[J]. *Mol Imaging Biol*, 2021, 23(6): 809-817.
- [52] KIESEL B, FREUND J, REICHERT D, et al. 5-ALA in suspected low-grade gliomas: current role, limitations, and new approaches[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 699301.
- [53] AXPE E, ORIVE G, FRANZE K, et al. Towards brain-tissue-like biomaterials[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3423.
- [54] BAO NJ, GU TS, ZENG J, et al. Combined therapy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and intense pulsed light for rosacea[J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 38(1): 17.
- [55] VEISEH O, GUNN JW, ZHANG MQ. Design and fabrication of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery and imaging[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, 62(3): 284-304.
- [56] YANG X, PALASUBERNIAM P, KRAUS D, et al. Aminolevulinic acid-based tumor detection and therapy: molecular mechanisms and strategies for enhancement[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 25865-25880.
- [57] BALASUNDARAM G, DING L, LI XT, et al. Noninvasive anatomical and functional imaging of orthotopic glioblastoma development and therapy using multispectral optoacoustic tomography[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(5): 1251-1258.
- [58] ZHAO HY, YIN R, WANG Y, et al. Modulating mitochondrial morphology enhances antitumor effect of 5-ALA-mediated photodynamic therapy both *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, 176: 81-91.
- [59] HARADA Y, MURAYAMA Y, TAKAMATSU T, et al. 5-Aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence imaging for tumor detection: recent advances and challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6478.
- [60] TRAYLOR JI, PERNIK MN, STERNISHA AC, et al. Molecular and metabolic mechanisms underlying selective 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in gliomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(3): 580.
- [61] KANG Q, FANG H, XIANG MJ, et al. A synthetic cell-free 36-enzyme reaction system for vitamin B12 production[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5177.
- [62] UEHLINGER P, ZELLWEGER M, WAGNIÈRES G, et al. 5-Aminolevulinic acid and its derivatives: physical chemical properties and protoporphyrin IX formation in cultured cells[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2000, 54(1): 72-80.
- [63] BECHET D, MORDON SR, GUILLEMIN F, et al. Photodynamic therapy of malignant brain tumours: a complementary approach to conventional therapies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(2): 229-241.
- [64] EYÜPOGLU IY, HORE N, SAVASKAN NE, et al. Improving the extent of malignant glioma resection by dual intraoperative visualization approach[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44885.
- [65] GORYAYNOV SA, WIDHALM G, GOLDBERG MF, et al. The role of 5-ALA in low-grade gliomas and the influence of antiepileptic drugs on intraoperative fluorescence[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 423.
- [66] STUMMER W, PICHLMEIER U, MEINEL T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(5): 392-401.
- [67] RODER C, BISDAS S, EBNER FH, et al. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: high-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(3): 297-304.
- [68] COBURGER J, HAGEL V, WIRTZ CR, et al. Surgery for glioblastoma: impact of the combined use of 5-aminolevulinic acid and intraoperative MRI on extent of resection and survival[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131872.

- [69] DELLA PUPPA A, CICCARINO P, LOMBARDI G, et al. 5-Aminolevulinic acid fluorescence in high grade glioma surgery: surgical outcome, intraoperative findings, and fluorescence patterns[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 232561.
- [70] KIM SK, CHOI SH, KIM YH, et al. Impact of fluorescence-guided surgery on the improvement of clinical outcomes in glioblastoma patients[J]. *Neurooncol Pract*, 2014, 1(3): 81-85.
- [71] STUMMER W, NOVOTNY A, STEPP H, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients[J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(6): 1003-1013.
- [72] ROBERTS DW, VALDÉS PA, HARRIS BT, et al. Coregistered fluorescence-enhanced tumor resection of malignant glioma: relationships between δ -aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence, magnetic resonance imaging enhancement, and neuropathological parameters[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(3): 595-603.
- [73] STUMMER W, TONN JC, GOETZ C, et al. 5-Aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging[J]. *Neurosurgery*, 2014, 74(3): 310-320.
- [74] BELLOCH JP, ROVIRA V, LLÁCER JL, et al. Fluorescence-guided surgery in high grade gliomas using an exoscope system[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2014, 156(4): 653-660.
- [75] RAPP M, KAMP M, STEIGER HJ, et al. Endoscopic-assisted visualization of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery: a technical note[J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(1/2): e277-e279.
- [76] VALDÉS PA, JACOBS V, HARRIS BT, et al. Quantitative fluorescence using 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX biomarker as a surgical adjunct in low-grade glioma surgery[J]. *J Neurosurg*, 2015, 123(3): 771-780.
- [77] BETTAG C, SCHREGEL K, LANGER P, et al. Endoscope-assisted fluorescence-guided resection allowing supratotal removal in glioblastoma surgery[J]. *Neurosurg Focus*, 2021, 50(1): E3.
- [78] SCHUCHT P, BECK J, ABU-ISA J, et al. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping[J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(5): 927-936.
- [79] ZHAO BH, WU JM, XIA Y, et al. Comparative efficacy and safety of therapeutics for elderly glioblastoma patients: a Bayesian network analysis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106316.
- [80] COBURGER J, ENGELKE J, SCHEUERLE A, et al. Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and Gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions: a prospective study based on histopathological assessment[J]. *Neurosurg Focus*, 2014, 36(2): E3.
- [81] NABAVI A, THURM H, ZOUNTSAS B, et al. Five-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resection of recurrent malignant gliomas: a phase ii study[J]. *Neurosurgery*, 2009, 65(6): 1070-1077.

责任编辑:王荣兵