

5-氨基酮戊酸在膀胱癌的诊断和治疗中的应用

黄晓琪 刘吉成

【摘要】 5-氨基酮戊酸介导的光动力诊断和光动力疗法是利用光敏剂和光照射诊断和治疗疾病的方法,目前多用于膀胱癌的诊断和辅助治疗、皮肤肿瘤、某些癌前病变等。膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤,其具有多中心发病、常伴发原位癌、治疗后易复发、复发后肿瘤恶性程度提高的特点。早期诊断、个体化治疗并加强随访对改善患者预后具有十分重要的意义。本文总结了 5-氨基酮戊酸光动力诊断和光动力疗法在体内外条件下对膀胱癌的作用。

【关键词】 5-氨基酮戊酸; 膀胱癌; 光动力诊断; 光动力治疗

[中图分类号]R737.14 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2023.04.017

Application of 5-aminolevulinic acid in the therapy and diagnosis of bladder cancer Huang Xiaopi, Liu Jicheng. Qiqihar Medical College, Qiqihar, Heilongjiang, 161000, China.

Corresponding author: Liu Jicheng, Email: jcliu@qmu.edu.cn.

【Abstract】 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic diagnosis (PDD) and 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic therapy (PDT) are methods of diagnosing and treating diseases using photosensitizers and light irradiation. Currently, they are mostly used in the diagnosis and adjuvant therapy of bladder cancer, skin tumors, and certain precancerous lesions. Bladder cancer is a common malignant tumor of the urinary system, which has the characteristics of multi-center onset, often accompanied by carcinoma in situ, easy recurrence after treatment, and increased tumor malignancy after recurrence. Early diagnosis, individualized treatment and enhanced follow-up are of great significance to improve the prognosis of patients. This article summarizes the effects of 5-aminolevulinic acid photodynamic diagnosis and photodynamic therapy on bladder cancer in vitro and in vivo.

【Keywords】 5-aminolevulinic acid; Bladder Cancer; Photodynamic diagnosis; Photodynamic therapy

1996 年 Kriegmairet 首次在膀胱癌中使用 5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid,5-ALA)介导的光动力疗法(5-aminolevulinic acid photodynamic therapy,5-ALA-PDT)和光动力诊断(5-aminolevulinic acid photodynamic diagnosis,5-ALA-PDD)。膀胱镜下活检本是国内诊断膀胱癌的金标准,但对膀胱原位癌来说,白光膀胱镜的诊断效果不佳,因而中国膀胱癌诊疗规范中提出,怀疑有膀胱原位癌或尿细胞学检查阳性而普通膀胱镜检查黏膜正常时,建议选择荧光膀胱镜检查。目前国内外主要研究在荧光膀胱镜检查中利用 5-ALA-PDD 的潜力。现今国内外主要应用 5-ALA-PDT 辅助经尿道膀胱肿瘤电切术。5-ALA-PDT 是一种低侵入性、危害较小的肿瘤治疗方法,因此有望成为一种完全不同于现有治疗理念的新型低侵入性治疗。随着我国工业化时代的发展,膀胱癌成为临床常见的泌尿系统恶性肿瘤,居国内泌尿生殖系统恶性肿瘤的首位,多发于中老年人^[1]。膀胱癌具有多中心发病、常伴发原位癌、治疗后易复发、复发后肿瘤的恶性程度提高等特点^[2]。因而早

期诊断、早期治疗对其预后、延长生存期具有重大意义^[3]。因此,寻找准确、无创、无痛、经济、方便的膀胱癌诊断和治疗方法已成为近年来的研究热点。在近几十年的光动力学的研究与应用中,光动力疗法与光动力诊断的技术愈加成熟;现将近年来 5-ALA 介导的光动力疗法和光动力诊断在膀胱癌方面所获得的成就与进展综述如下。

一、光动力诊断与光动力疗法的概念及作用机制

1. 光动力诊断与光动力疗法的概念:(1)光动力诊断的概念:光动力诊断是通过诱导光化学反应和光生物学反应,发出特定波长的荧光,从而增强良性和恶性组织之间的视觉对比,判断组织是否发生癌变。恶性和正常组织的外观可以通过设备检测或通过适当处理内窥镜仪器直接肉眼观察^[4]。(2)光动力疗法的概念:光动力疗法是光敏剂和特定波长光联用的医疗技术^[5]。通过给予机体一定量的光敏剂,使用特定波长的光源照射,引发光物理和化学反应,产生单态氧与自由基,引起细胞膜、线粒体和核酸的损伤,使细胞或其他增生活跃的细胞坏死、凋亡,从而起到治疗作用^[6]。

2. 光动力诊断和光动力疗法的作用机制:光动力

诊断和光动力疗法包括三个要素:施用光敏剂、光敏剂选择性地 在肿瘤组织中积累、根据所选光敏剂的吸收峰,暴露于适当波长的光中。光敏剂的能量经激发光激发后转移至氧气中,产生单线态氧和其他高活性氧以及特定波长的荧光^[7]。目前,国内外已报道可应用于泌尿系统的光敏剂药物包括四环素、金丝桃素、血卟啉衍生物、5-ALA 及其酯类衍生物等^[8]。以上光敏剂中,5-ALA 是目前应用较为广泛的药物。1987 年, Malik 等^[9]首次报道了恶性肿瘤对 5-ALA 给药的反应。Fukuda 等^[10]报道 5-ALA 能使得肿瘤中原卟啉 IX (PpIX) 的积聚,并显示出作为光敏剂用于癌症 PDT 的潜力。此后,国内外对 5-ALA 在诊断和治疗的潜力研究一直在进行中。5-ALA 是一种天然氨基酸,是血红蛋白和叶绿素的常见前体。人体内源性 5-ALA 由线粒体中的琥珀酰辅酶 A 和甘氨酸合成,其代谢产物 PpIX 具备强光敏性。PpIX 在正常细胞中与亚铁离子在铁螯合酶催化下结合,生成血红素。但肿瘤细胞不利用线粒体运行三羧酸 (TCA) 循环而依靠糖酵解途径产生三磷酸腺苷 (ATP)。这种现象被称为 Warburg 效应,是所有癌症的基本生物学特性,由 Otto warburg^[56]首次提出。在包括膀胱癌在内的各类癌症中,铁螯合酶并不活跃,由于 TCA 循环的下调,缺乏将铁离子还原为亚铁离子所需的电子,这导致血红素的产生减少和 PpIX 分解的下调。另一方面,在肿瘤细胞中,用于排泄 PpIX 的 ABCG2 失活,导致细胞中的 PpIX 分解下调。此外,PpIX 的产生促进激活 5-ALA 合成酶和肽转运蛋白 1 (PEPT1),导致 PpIX 在癌细胞中蓄积^[11-14]。尤其是 PpIX 在尿路上皮癌细胞中的积累量比正常细胞高出 9-16 倍,对膀胱癌的诊断和治疗具有高度的特异性^[15]。通过向体内提供外源性 5-ALA,使 PpIX 在癌细胞中过量积累,施加特定波长的光激发 PpIX,它们吸收光能并进入激发态,然后返回基态。在这个过渡阶段产生的活性氧损伤癌细胞,诱导细胞凋亡,导致细胞死亡,最终达到治疗膀胱癌的目的^[16];大量研究表明^[17-18],活性氧对血管内皮细胞的损伤表现为激活凝血过程、血小板聚集并关闭血管腔,导致血栓形成;血栓的形成引起血管阻塞,从而导致肿瘤组织缺氧,癌细胞死亡。

二、光动力学诊断在膀胱癌中的应用

国内外学者进行体内外实验研究及临床病例分析所取得的成果已经证明 5-氨基酮戊酸介导的光动力诊断可用于检查初次切除时可能看不到的肿瘤,并认为在检测膀胱原位癌和小乳头状肿瘤方面特别有用^[19-20]。1994 年, Kriegsmair 等^[23]首次报告使用 5-ALA 诊断膀胱癌的可行性。此后,国内外学者进行

了大量临床实验,均证明它们的安全性和有效性。比如, Martin 等^[24]研究证实了口服 5-ALA 后的诊断准确性随着 5-ALA 的增加呈剂量依赖性,并推荐应用剂量为 ≥ 20 mg/kg。Inoue 等^[25]在 PMDA 的指导下,使用口服 5-ALA (20 mg/kg) 进行光动力诊断辅助经尿道切除 (TURBT) 的 III 期研究,也证实了使用口服 5-ALA 的光动力诊断的诊断效力和安全性。另外, Nakai 等^[26]进行了一个回顾性研究,其研究结果显示,在最初使用 5-ALA-PDD 辅助 TURBT 的 77 例患者中,观察到 29.9% 复发,而未使用 5-ALA-PDD 的 76 例患者中有 56.6% 复发;此项研究表明,在 T1G3 膀胱癌患者中初始 TURBT 期间使用 5-ALA-PDD 似乎能显著降低复发率。总之, 5-ALA-PDD 显著提高了非肌层浸润性膀胱癌的诊断准确性,尤其是 CIS 检出率,并提高了 PDD-TURBT 的无复发生存率^[11,27-30]。

除了荧光膀胱镜检查中应用光动力诊断外,细胞学检查方面也进行了一些 5-ALA/PpIX 荧光尿细胞的初步研究^[15,31-33]。比如, Pytel 等^[34]研究了尿细胞学中尿路上皮细胞的诱导荧光,并通过荧光显微镜进行检测,得出荧光细胞学比其他非侵入性检测更敏感的结论。Tauber 等^[35]评估了是否可以在膀胱冲洗液样本中检测到肿瘤细胞。所有经组织学证实的膀胱移行细胞癌患者的灌注沉淀物在 635 nm 处均产生红色荧光峰,研究证实灌注样品沉淀物可用于检测膀胱移行细胞癌中的肿瘤相关红色荧光。Yamamichi 等^[36]对 318 例患者 (包括 158 例非癌症患者、84 例膀胱肿瘤患者和 76 例尿路上皮癌患者) 评估了 5-ALA 诱导的荧光尿细胞学检查对尿路上皮癌的诊断效果。结果显示, 5-ALA 诱导的荧光尿细胞学检查的敏感性显著高于常规尿细胞学检查,特异性相当高。综上所述,仅使用 5-ALA 诱导的荧光尿细胞学检查而不使用膀胱镜检查是存在可能性的^[37]。未来有望开发出可用于常规临床实践的新型无创 5-ALA/PpIX 荧光尿细胞学系统。

目前最大的突破来源于一种用于膀胱内局部给药的脂溶性分子六氨基乙酰丙酸盐盐酸盐 (Hexvix, 5-ALA 的己酯衍生物)^[11]。2003 年,一项多中心研究表明, HAL 可有效检测浅表性膀胱癌,尤其是 CIS。^[21]目前,已有 26 个欧洲国家批准了 HAL 用于膀胱癌的检测^[22]。

三、光动力疗法在膀胱癌中的应用

目前,经尿道膀胱电切术 (TURBT) 是世界范围内公认的治疗非肌层浸润型膀胱癌 (NMIBC) 的金标准。手术的主要目标是明确诊断 (组织学结构,肿瘤浸润深度) 和进行非肌层浸润性膀胱癌的第一阶段

治疗。然而, TURBT 作为单一疗法, 只能切除可见的浅表肿瘤, 且复发率较高^[38]。据文献^[39]报道, 膀胱癌高复发率的原因是残留肿瘤和扁平尿路上皮病变等。由于这些原因以及为了最大限度的根除膀胱中的肿瘤, 大多数患者需要额外的治疗以预防复发。随着光动力疗法的研究愈发深入, 5-ALA-PDT 作为当今二线治疗被广泛研究^[40]。

早在几十年前, PDT 就开始成功地用于膀胱癌的治疗。1976 年, Kelly 等^[41]报道了一项使用血卟啉衍生物和汞弧灯针对膀胱癌的 PDT 临床研究。1990 年, Prout 等^[42]使用血卟啉衍生物作为光敏剂进行了一项联合研究, 以评估这种治疗方式在治疗浅表性膀胱移行细胞癌方面的有效性, 并证明 PDT 可用于治疗此类癌症。然而, 由于不良事件的高发生率, 使用血卟啉衍生物的 PDT 并未普及。直到 1996 年, Kriegmair 等^[24]提出使用 5-ALA-PDT 治疗膀胱癌。随后, Reuter 等^[32]在体外试验中, 对膀胱局部注射 HAL2 小时, 然后静息 2 小时, 会导致原卟啉 IX 比其他实验条件在单独停留时间基础上更强烈的积聚, 提高了光动力疗法的有效性和安全性。这些实验表明, 该治疗方式具有一定的有效性。另外, 2013 年进行了一项 I 期临床研究^[43-44], 利用 HAL 作为光敏剂, 在 TURBT 后用白光进行 PDT, 作为难治性 NMIBC 的术后辅助治疗, 在该实验中显示出良好的辅助治疗效果。Shackley 等^[45]研究了非肌层浸润性膀胱癌患者进行 TURBT 并同时进行 PDT 作为抗复发治疗的方案, 结果表明, TURBT 后的术中 PDT 在 1 年随访中将浅表性膀胱癌的复发率降低至 22%。由此可见, TURBT 联合术中 5-ALA-PDT 可能为非肌层浸润性中高危膀胱癌的治疗提供了一种选择。

总而言之, PDT 被认为是一种治疗浅表性膀胱癌的前瞻性方法, 但其疗效和治疗标准还需要更多的临床实验。

四、光动力诊治的不良反应

5-ALA 或 HAL 治疗的不良反应很少有文献报道, 例如排尿疼痛、血尿、膀胱疼痛和膀胱痉挛等, 这些症状为非特异性的, 可能与药物并无关系^[46]。其次, 患者在 5-ALA-PDD 辅助治疗中偶尔会出现严重低血压, 但相关研究较少, 仅有三篇文章提到口服 5-ALA 引起的低血压^[47]。其中, Bondad 等^[48]报告了 24 例接受 5-ALA-PDD 辅助的输尿管镜检查, 在术中和术后均出现不同程度的低血压。在 Chung 等^[49]的一项研究中, 90 例恶性脑肿瘤患者接受了 5-ALA-PDD 辅助手术, 其中 10 例(11%) 在手术过程中出现低血压。Eichhorn 等^[50]比较了使用 5-ALA-PDD 辅助前列腺疾病治疗的患者与对照组(每组 10

例患者)的患者, PDD 组患者术中使用血管升压药的数量显著高于对照组。然而, 口服 5-ALA 引起低血压的机制尚不清楚。据相关学者推测这可能是由 Pp IX 诱导的血管舒张作用引起的, 在应用 5-ALA 后, Pp IX 会产生更程度的舒张作用。总之, 在 PDD 辅助 TURBT 中口服 5-ALA 比常规 TURBT 更可能导致患者低血压; 泌尿科医生和麻醉师应注意 5-ALA-PDD 辅助 TURBT 期间的血压。

除此以外, 欧洲、日本和美国有报道称使用 5-ALA 存在潜在的肝毒性。Miyak^[54]等系统性的评估了接受 5-ALA-PDD-TURBT 的膀胱癌患者的肝脏参数, 研究发现大约 25% 的患者至少表现出一项肝脏参数异常, 这一证据表明 5-ALA 的使用可诱导短暂的肝脏参数异常。因此老年患者和本身肝功能不全者应注意监测血常规。

五、光动力诊治的局限性及其改进

由于 5-ALA 具有亲水的特性, 其穿肿瘤组织的能力很差, 限制了 5-ALA-PDT 在浅表病变中的应用。因此亲水性不如母体化合物的 5-ALA 酯衍生物作为 5-ALA 的替代品引起了国内外学者的注意。其中研究最多的 HAL 已经在一些欧洲国家被批准应用于膀胱癌的检查。

随着纳米技术的发展, 纳米颗粒已广泛应用于药物传递系统, 因此, Eichhorn 等^[51]研究了负载 5-ALA 的纳米粒子对体外 T24 膀胱癌细胞的细胞毒性作用, 证实纳米修饰的 5-ALA 在光动力疗法中表现出显著增强的效果, 但潜在的机制需要进一步研究以及该制剂的靶向细胞毒性作用需要在体内进行验证。此外, 新型的卟啉衍生物和 5-ALA 制剂, 包括脂质体和胶束, 正在进行临床开发^[52]。

此外, 一些报告表明, 5-ALA-PDD 在患者进行 TURBT 后随访时存在假阳性, 在膀胱前壁、膀胱颈和三角区的假阳性荧光最常见。Yan 等^[53]研究证实 TURBT 后的前 12 周假阳性率下降, 建议低或中度风险的非肌层浸润性肿瘤患者推迟荧光引导下的再次介入治疗。

目前, 5-ALA-PDT 仅限于治疗浅表肿瘤。因此, 为了将其效用扩展到不易接近的肿瘤, 需要开发能够使光到达非表面病变的设备。5-ALA-PDT 尚可与其他治疗方式相结合, 包括分子靶向治疗和免疫治疗, 并有可能扩大其治疗效果。

小结 由于光动力学在膀胱癌的诊断和治疗中起步较早, 目前临床应用的研究也比较广泛。随着第二代光敏剂的成熟和新型光敏剂的开发, 更少的副作用使得 5-ALA-PDD 在对肿瘤的诊断和辅助治疗方面有较大的潜能。此外, 基于 5-ALA 的 PDT 作

为一种安全且高度靶向性的治疗方式,也处在不断探索、研究中。随着膀胱癌在我国的患病率不断增加,新一代的 5-ALA 衍生物在临床上的不断应用,PDT 和 PDD 的研究有了新的机遇和挑战,相信 5-ALA 诱导的光动力学在治疗和诊断膀胱癌的实际应用中,将会有着更广阔的应用前景。

参 考 文 献

- [1] 齐玲玲,高钟镛,黄伟.膀胱癌纳米给药系统研究进展[J].国际药学研究杂志,2020,47(11):907-913.
- [2] 赖传进,吴小候.荧光膀胱镜研究及应用进展[J].医学综述,2010,16(8):1247-1250.
- [3] 严海晨,赵勇.光动力学及肿瘤标志物在膀胱肿瘤早期诊断中应用的研究进展[J].泌尿外科杂志(电子版),2019,11(1):37-43+5.
- [4] Russo GI, Sholklaiper TN, Cocci A, et al. Performance of Narrow Band Imaging (NBI) and Photodynamic Diagnosis (PDD) Fluorescence Imaging Compared to White Light Cystoscopy (WLC) in Detecting Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Lesion-Level Diagnostic Meta-Analysis [J].Cancers,2021,13(17):4378.
- [5] 夏伟康,金竹,周昌林,等.光敏剂在光动力治疗中的应用研究进展[J].武汉工程大学学报,2021,43(2):131-138.
- [6] 班超,张帆.5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗基底细胞瘤疗效评价[J].中国麻风皮肤病杂志,2015,31(5):292-293.
- [7] Kolarova H, Nevrelova P, Bajgar R, et al. In vitro photodynamic therapy on melanoma cell lines with phthalocyanine[J].Toxicol In Vitro,2007,21(2):249-253.
- [8] 顾佳毅,薄隼杰.表浅性膀胱癌的光动力诊断[J].中国激光医学杂志,2009,18(5):321-326.
- [9] Malik Z, Lugaci H. Destruction of erythroleukaemic cells by photoactivation of endogenous porphyrins[J].Br J Cancer,1987,56(5):579-595.
- [10] Fukuda H, Paredes S, Battle AM. Tumor-localizing properties of porphyrins. In vivo studies using free and liposome encapsulated aminolevulinic acid[J].Comp Biochem Physiol B,1992,102:433-436.
- [11] Inoue K, Fukuhara H, Yamamoto S, et al. Current status of photodynamic technology for urothelial cancer [J]. Cancer Sci, 2021,113(2):392-398.
- [12] Matsumoto T, Murayama Y, Matsuo H, et al. 5-ALA-assisted automated detection of lymph node metastasis in gastric cancer patients[J].Gastric Cancer.2020,23(4):725-733.
- [13] Krieg RC, Messmann H, Rauch J, et al. Metabolic characterization of tumor cell-specific protoporphyrin IX accumulation after exposure to 5-aminolevulinic acid in human colonic cells [J]. Photochem Photobiol,2002,76(5):518-525.
- [14] Mazurek M, Szczepanek D, Orzyłowska A, et al. Analysis of factors affecting 5-ALA fluorescence intensity in visualizing glial tumor cells—literature review[J].Int J Mol Sci,2022,23(2):926.
- [15] Rangrez S, Rajendra BN, Bidi RS, et al. 5-ALA-induced fluorescent cytology in the diagnosis of bladder cancer—a preliminary report[J].Indian J Surg Oncol,2021,12(2):1-6.
- [16] Masahiro I, Fuminori A, Yuki S, et al. Novel development of 5-aminolevulinic acid (ALA) in cancer diagnoses and therapy [J]. IntImmunopharmacol,2010,11(3):358-365.
- [17] Inoue K, Fukuhara H, Kurabayashi A, et al. Photodynamic therapy involves an antiangiogenic mechanism and is enhanced by ferrochelatase inhibitor in urothelial carcinoma [J]. Cancer Sci, 2013,104(6):765-772.
- [18] Zheng H, Heping X, Arlen D. et al. Photodynamic Therapy for Treatment of Solid Tumors-Potential and Technical Challenges[J]. Technol Cancer Res Treat,2008,7(4):309-320.
- [19] Krammer B. Vascular effects of photodynamic therapy [J]. Anticancer Res,2001,21(6B):4271-4277.
- [20] Chatterton K, Ray E, O'Brien TS. Fluorescence diagnosis of bladder cancer [J]. Br J Nurs,2006,15(11):595-597.
- [21] Jichlinski P, Guillou L, Karlsen Steinar J, et al. Hexyl aminolevulinic acid fluorescence cystoscopy: new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer—a multicenter study [J].J Urol,2003,170(1):226-229.
- [22] Sanjay D, Tharani N, Colin J. et al. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer [J].Photodiagnosis Photodyn Ther,2008,5(2):153-158.
- [23] Ingo K, Martin S, Francesco M, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies [J]. Eur Urol,2010,57(4):595-606.
- [24] Martin K, Reinhold B, Ruth K, et al. Detection of Early Bladder Cancer by 5-Aminolevulinic Acid Induced Porphyrin Fluorescence [J].J Urol,1996,155(1):105-110.
- [25] Keiji I, Hideyasu M, Kiyohide F, et al. The clinical trial on the safety and effectiveness of the photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer using fluorescent light-guided cystoscopy after oral administration of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2016,13(3):91-96.
- [26] Nakai Y, Inoue K, Tsuzuki T, et al. Oral 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis using fluorescence cystoscopy for non-muscle-invasive bladder cancer: A multicenter phase III study [J].Int J Urol,2018,25(8):723-729.
- [27] Marko B, Maximilian B, Richard Z, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013 [J]. Eur Urol,2013,64(4):639-653.
- [28] Inoue K, Fukuhara H, Shimamoto T, et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer [J]. Cancer,2012,118(4):1062-1074.
- [29] Taoka R, Matsuoka Y, Yamasaki M, et al. Photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection using oral 5-aminolevulinic acid decreases residual cancer and improves recurrence-free survival in patients with non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2022,38(102):838.
- [30] Fukuhara H, Yamamoto S, Lai HW, et al. Real-world experience with 5-aminolevulinic acid for photodynamic diagnosis of bladder cancer (2nd report): reduced bladder recurrence after PDD-TURBT [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2022,38(102):757.
- [31] Miyake M, Nakai Y, Anai S, et al. Diagnostic approach for cancer cells in urine sediments by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic detection in bladder cancer [J]. Cancer Sci,2014,105(5):616-622.
- [32] Yamamichi G, Nakata W, Tani M, et al. High diagnostic efficacy of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescent urine cytology for urothelial carcinoma [J]. Int J Clin Oncol,2019,24(9):1075-1080.
- [33] Melanie M, Hanieh S, Kit M, et al. Cancer cell detection device for the diagnosis of bladder cancer from urine [J]. Biosens Bioelectron, 2020,171(112):699.
- [34] Shinkuro Y, Hideo F, Takashi K, et al. Real-world experience with 5-aminolevulinic acid for the photodynamic diagnosis of bladder cancer: Diagnostic accuracy and safety [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2020,32(101):999.
- [35] Stanislaus P, Zaak D, Stadler T, et al. Photodynamic diagnosis in patients with T1G3 bladder cancer: influence on recurrence rate [J]. World J Urol,2010,28(4):407-411.
- [36] Akos P, Nikolaus S. New aspect of photodynamic diagnosis of bladder tumors: fluorescence cytology [J]. Urology,2002,59(2):316-219.
- [37] 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.
- [38] Filonenko EV, Kaprin AD, Alekseev BY, et al. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial) [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2016, 16:106-109.
- [39] Rödel C. Current status of radiation therapy and combined-modality treatment for bladder cancer [J]. Strahlenther Onkol, 2004, 180(11):701-709.
- [40] Nathan AB, Michael A. Treatment options in non-muscle-invasive bladder cancer after BCG failure [J]. Indian J Urol, 2015, 31(4):312-319.
- [41] Kelly JF, Snell ME. Hematoporphyrin derivative; a possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder [J]. J Urol, 1976, 115(2):150-151.
- [42] Reuter VE. Pathology of bladder cancer; assessment of prognostic variables and response to therapy [J]. Semin Oncol, 1990, 17(5):524-532.
- [43] Adriana C. Clinical uses of 5-aminolevulinic acid in photodynamic treatment and photodetection of cancer: A review [J]. Cancer Lett, 2020, 490:165-173.
- [44] Inoue K, Fukuhara H, Yamamoto S, et al. Current status of photodynamic technology for urothelial cancer [J]. Cancer Sci, 2022, 113(2):392-398.
- [45] Shackley DC, Whitehurst C, Moore J V, et al. Light penetration in bladder tissue; implications for the intravesical photodynamic therapy of bladder tumours [J]. BJU Int, 2000, 86(6):638-643.
- [46] Marti A, Jichlinski P, Lange N, et al. Comparison of aminolevulinic acid and hexylester aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX distribution in human bladder cancer [J]. J Urol, 2003, 170(2):428-432.
- [47] Bachor R, Reich E, Rück A, et al. Aminolevulinic acid for photodynamic therapy of bladder carcinoma cells [J]. Urolog Res, 1996, 24(5):285-289.
- [48] Nohara T, Kato Y, Nakano T, et al. Intraoperative hypotension caused by oral administration of 5-aminolevulinic acid for photodynamic diagnosis in patients with bladder cancer [J]. Int J Urol, 2019, 26(11):1064-1068.
- [49] Bondad J, Aboumarzouk OM, Moseley H, et al. Oral 5-aminolevulinic acid induced Photodynamic Diagnostic Ureterorenoscopy - Does the blood pressure require monitoring [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2013, 10(1):39-41.
- [50] Ivan W, Sam E. Risk factors for developing oral 5-aminolevulinic acid-induced side effects in patients undergoing fluorescence guided resection [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2013, 10(4):362-367.
- [51] Eichhorn V, Maerz A, Salomon G, et al. Hemodynamic effects of orally administered delta-ALA during radical prostatectomy [J]. World J Urol, 2013, 31(2):371-376.
- [52] Ishizuka M, Abe F, Sano Y, et al. Novel development of 5-aminolevulinic acid (ALA) in cancer diagnoses and therapy [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(3):358-365.
- [53] Yan X, Al-Hayek S, Huang H, et al. Photodynamic effect of 5-aminolevulinic acid-loaded nanoparticles on bladder cancer cells; a preliminary investigation [J]. Scand J Urol, 2013, 47(2):145-151.
- [54] Miyake M, Nakai Y, Hori S, et al. Transient liver toxicity as a result of the oral administration of 5-aminolevulinic acid for photodynamic diagnosis in patients with bladder cancer [J]. Int J Urol, 2019, 26(2):315-317.
- [55] Ronald D, Matthijs G, Esther T, et al. Predictors of false positives in 5-aminolevulinic acid-induced photodynamic diagnosis of bladder carcinoma; identification of patient groups that may benefit most from highly specific optical diagnostics [J]. Urology, 2009, 74(4):851-856.
- [56] Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(5):325-337.

(收稿日期:2022-10-01)

CST4 在恶性肿瘤中的研究进展

李媛媛 丁晓琳 张军

【摘要】 恶性肿瘤是一种严重威胁人们生命安全的疾病,对其进行有效的筛查和早期诊断是目前急需解决的问题。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 S (CST4) 通过抑制半胱氨酸蛋白酶,参与细胞的应答、衰老、细胞程序化死亡等过程。近期研究表明,CST4 在某些恶性肿瘤中呈现高表达,能影响肿瘤细胞的活力、生长和凋亡,与食管癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌等肿瘤的侵袭、转移及预后有一定的关系。本文对 CST4 的结构及功能,以及在肿瘤中的表达特点、可能调控机制进行阐述,探讨 CST4 在今后的癌症治疗中的潜在作用。

【关键词】 CST4; 恶性肿瘤; 肿瘤标志物; 早期诊断; 预后

[中图分类号] R730.2 [文献标识码] A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2023.04.018

Research progress of CST4 in malignant tumors Li Yuanyuan, Ding Xiaolin, Zhang Jun. The first affiliated hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233000, China.

Corresponding author: Zhang Jun, Email: 13909652118@163.com.

【Abstract】 Malignant tumor is a serious disease threatening life safety of human been. Effective screening and early diagnosis of malignant tumors are urgent issues. Cysteine protease inhibitor S (CST4) is involved in cellular response, senescence, and programmed cell death by inhibiting cysteine proteases. Recent studies have

基金项目:安徽省教育厅自然科学重点项目(KJ2021A0799);安徽省教育厅重点项目(KJ2018A1024)

作者单位:233000 安徽蚌埠,蚌埠医学院第一附属医院

通信作者:张军,Email:13909652118@163.com