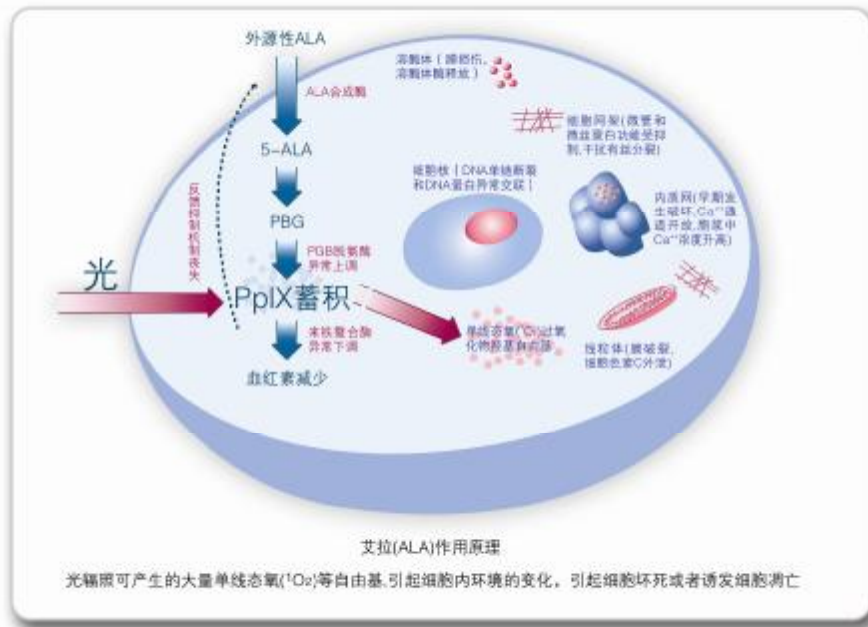


艾拉 ALA (5-氨基酮戊酸) 概述

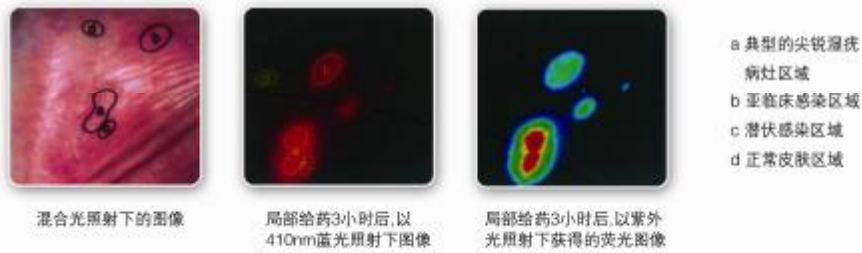
1、艾拉 (ALA) 概述

5-氨基酮戊酸盐酸盐 (ALA) 是近年来开发的第二代光敏剂，是一种体内血红蛋白合成过程的前体物。正常情况下，ALA 在细胞内的量很小，本身不产生光敏性。外源性 ALA 进入体内后，可被增生活跃的细胞选择性吸收并积累，在细胞内转化为原卟啉 IX (PpIX) 等卟啉类物质。细胞内的 PpIX 是一种很强的光敏剂，经过特定波长的红光照射后即发生光动力反应，产生活性氧如单线态氧等而杀死增生活跃的细胞，邻近正常组织不受任何影响。

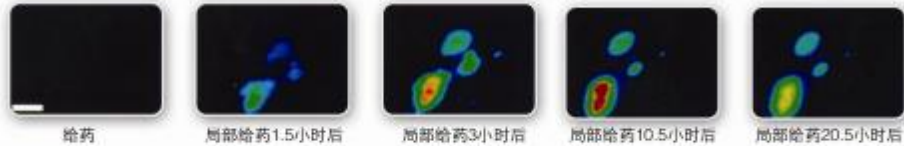


局部施药后,艾拉富集于增生活跃的细胞中

图A:不同程度感染的组织吸收艾拉后的图像采集



图B:不同治疗时间后的荧光图像采集



作用原理图 (上图)

名称：5-氨基酮戊酸

类别：西医药物

药理作用 本品是一种内源性的生化物质经 ALA 脱水酶及一系列酶促作用，生成具有强光敏作用的原卟啉IX (PPIX)。PPIX的合成速度取决于本品合成速度，而本品又受游离血红蛋白浓度的反馈调节，外源性的本品可绕过反馈抑制系统，使细胞合成聚起足量的 PPIX。用 420~640nm 光辐射含有 PPIX的癌组织，在能量转移过程中产生单态氧 (1O_2)，这种态氧达到一定浓度时可以破坏癌细胞。另一种途径是光照射后激发态 PPIX直接与生物分子作用或将能量转移给氧和水，使之形成自由基，通过自由基引起生物分子的一系列连锁反应，造成癌细胞的死亡。Svanbery 等发现肿瘤组织中的 PPIX含量之比为 1:2。Regular 等发现胃癌细胞中 PPIX是其正常细胞的 3~4 倍。实验证明 ALA 在体内转化成内源性 PPIX 其分布具有高选择性，肿瘤细胞及某些增殖较快的细胞转化率特别强，因而细胞内 PPIX的含量也较其他细胞高，这是 ALA-光动力疗法 (ALA-PDT) 的治疗基础。Svanber 在用本品治疗肿瘤时，在体表测得治疗前后肿瘤血管无明显改变，间接说明该法是利用细胞毒来杀伤细胞的而非通过破坏、阻塞肿瘤血管使用细胞坏死。另一实验用电镜观察本品处理后的细胞，发现 1h 后，线粒体就明显肿胀，嵴消失，而其他细胞器无明显变化，但 24h 后，整个细胞坏死，这说明本品杀伤细胞可能是先损伤线粒体而使细胞死亡。

本品治疗时，对其周围的正常组织也会无选择性的破坏，如氧化蛋白、脂质体和其他皮下细胞结构，因此在本品超载的病理条件下生成的氧自由基会导致急性周期性卟啉症。此外本品会引起铁蛋白中铁离子释放，加重对细胞的氧化，也就导致急性周期性卟啉症。有报道说本品和 GABA 可能通过普通的运载蛋白结合在一起进入细胞，所以急性卟啉症发作时有神经毒性作用。现已证实本品诱导生成的氧自由基会氧化 DNA，可能会导致急性周期性卟啉症病人肝细胞癌的恶化。但 Mustajoki 等给男性健康志愿者注射 50~80mg/h 的本 92.5h，他们并无自觉性症状，脉搏、血压、自主神经功能及外周神经导速度均无改变，也无光过敏发生。可以推测：在健康志愿者中维持高剂量的本品不会导致卟啉症样症状。

药理学 用荧光法和 HPLC 测得本品可以分布到皮肤和皮肤肿瘤，而外用比其他给药方式具有更高的荧光强度和选择性，说明外用对治疗表面皮肤肿瘤最有效。此外，当外用药的时间由 3h 延长到 19~24h 时，本品穿透深部损伤的能力增强。另一项研究中，给 52 名基底细胞癌病人静脉注射本品，其在损害部位的分布与其衍生物卟啉相似。

适应症 适用于皮肤癌及鲍文氏病、牛皮癣、男性尿道尖锐湿疣等皮肤病。可治疗消化道肿瘤、口腔癌。膀胱灌注可诊断和治疗膀胱癌、尿路上皮肿瘤。能阻止血管成形术后再狭窄。

用法用量

1. 荧光动力学诊断时，将 1.5g 本品溶解于 50ml 84% 的 NaHCO_3 溶液中，并经 $0.2\mu\text{m}$ 滤膜过滤以除去致热源，在膀胱镜检查前 2~3h 通过导尿管灌入膀胱内，保留至膀胱镜检查时。膀胱镜检查时先用常规光源，然后切换至波长为 375~440nm 的紫蓝光激发产生荧光。

2. 荧光动力治疗时，用 5g 本品加入 30ml NaHCO_3 溶液中 (pH6.5) 并灌注入膀胱内，保留 4.7~8.3h (平均 5.1h)，然后用红光 (635nm) 和绿光 (514nm) 行膀胱内照射至 15~60 J/cm²。

3. 外用治疗各种皮肤癌和皮肤病变时，用 20% 的本品霜剂涂于皮损部位后用光照射。为增加疗效可加用 3% 的去铁胺霜。

4. 用于治疗消化道肿瘤或疾病，口服本品 30~60mg/kg, 1 次/d 或 2 次/d 服用，再用 628nm 的红光照射。

5. 用于减少血管形成术后血管再狭窄，可术前 5~7h 口服本品 60mg/kg，血管形成术后用 635nm 的红光照射。

不良反应

1. 全身给药后 AST 酶有一过性升高、轻度恶心、呕吐。暴露于射线下的表皮会发生粘膜细胞坏死或有刺激灼烧感。

2. 极少数病人在膀胱灌注本品后有膀胱刺激症状，严重时无法保留，但无全身不良反应。

3. 会导致急性周期性卟啉症。

4. 可能会损害微循环。

注意事项

1. 急性膀胱炎病人，膀胱激惹症状明显，估计不能保留灌注液 1h 以上者，输尿管肾反流者不可使用本品。

2. 血肌酐 > 221.0 $\mu\text{mol/L}$ 或清胆红素 > 51.3 $\mu\text{mol/L}$ ，转氨酶大于正常值 2 倍肝功损害者禁用。

3. 白细胞 < $3.5 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板 < $100 \times 10^9/\text{L}$ 者禁用。

4. 孕妇及对本品过敏者禁用。

