

肿瘤治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002488

基于胶质瘤术中荧光剂的临床应用与研究进展

陈泽波¹, 吕胜青², 范宏军¹, 朱潇鹏¹, 韩德清¹

(1. 中南大学湘雅医学院附属株洲医院神经外科, 株洲 412000;

2. 陆军军医大学第二附属医院神经外科, 重庆 400000)

【摘要】脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性、恶性肿瘤,预后不良,致残率和死亡率高。目前已证实,在安全范围内提高肿瘤的切除程度,有利于延长患者的生存期、改善患者预后。荧光引导技术(fluorescence guided technique,FGT)是利用荧光成像试剂实现术中脑胶质瘤边缘的可视化,从而辅助术者在安全范围内更精准地切除肿瘤。目前运用于临床的荧光成像试剂有荧光素钠(sodium fluorescein,SF)、5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid,5-ALA)、吲哚菁绿(indocyanine green,ICG)、金丝桃素、他拉泊芬钠(talaporfin sodium,TPS);也有大量的新型荧光试剂在进行积极的临床或临床前实验。本文将对脑胶质瘤的术中荧光成像剂进行综述。

【关键词】脑胶质瘤;荧光素钠;5-氨基乙酰丙酸;吲哚菁绿;金丝桃素;他拉泊芬钠;新型荧光试剂

【中图分类号】R739.41

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-08-08

Clinical application and research progress of fluorescein
in the operation of gliomaChen Zebo¹, Lü Shengqing², Fan Hongjun¹, Zhu Xiaopeng¹, Han Deqing¹

(1. Department of Neurosurgery, The Affiliated Zhuzhou Hospital, Xiangya Medical College, Central South University; 2. Department of Neurosurgery, Xinqiao Hospital, Army Medical University)

【Abstract】Glioma is the most common primary malignant tumor in the central nervous system, with poor prognosis and high morbidity and mortality. It has been confirmed that the maximum excision of tumors within a safe range is beneficial to extend progression-free survival and overall survival, and improve patients' prognosis. Fluorescence guided technique (FGT) can realize the visualization of the edge of brain glioma during operation by using fluorescent imaging reagent, so as to assist the surgeon in more accurate tumor resection within the safe range. At present, the fluorescence imaging reagents used in clinic include sodium fluorescein (SF), 5-aminolevulinic acid (5-ALA), indocyanine green (ICG), hypericin, talaporfin sodium (TPS), etc. In addition, a large number of new fluorescent agents are actively used in clinical or preclinical trials. This paper reviewed various intraoperative fluorescence imaging reagents for gliomas.

【Key words】glioma; sodium fluorescein; 5-aminolevulinic acid; indocyanine green; hypericin; talaporfin sodium; novel fluorescence reagent

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性、恶性肿瘤,预后不良,致残率和死亡率高。近年来,随着术中辅助切除技术和术后放疗、化疗不断发展,术后放疗联合替莫唑胺化疗能提高脑胶质母细胞瘤的生存率也已被证实^[1],但目前恶性

脑胶质瘤患者的5年平均生存率仍低于9.8%。尤其是胶质母细胞瘤患者,其中位生存时间只有14.6个月左右^[2]。脑胶质瘤患者的预后不良与胶质瘤细胞的高度浸润性生长有关,手术切缘残留的肿瘤细胞是脑胶质瘤易复发的根源^[3]。目前大量证据表明,提高肿瘤的切除程度有利于改善胶质瘤患者的预后。中国中枢神经系统胶质瘤诊疗规范(2018)也提出脑胶质瘤以手术治疗为主,并指出术中辅助切除技术有助于实现安全范围内最大程度切除肿瘤这一手术原则^[4]。荧光引导技术(fluorescence guided technique,FGT)作为新的术中辅助切除技术实现了脑胶质瘤的术中可视化,有助于术者镜下区

作者简介:陈泽波,Email:15674148941@163.com,

研究方向:脑肿瘤研究。

通信作者:韩德清,Email:HDQMAIL@163.com。

基金项目:湖南省技术创新引导计划资助项目(编号:2018SK52802)。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200508.0900.002.html

(2020-05-08)

分肿瘤和正常脑组织,极大地提高了脑胶质瘤的切除程度,改善了患者的预后。目前,已应用于临床的荧光成像试剂有荧光素钠(sodium fluorescein, SF)、5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)、吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)、金丝桃素和他拉泊芬钠(talaporfin sodium, TPS),并且也有大量的新型荧光成像试剂进入临床或临床前实验。以下对上述试剂逐一介绍分析。

1 应用于临床的荧光成像试剂

1.1 荧光素钠

SF最早应用于眼科;1948年首次用于脑胶质瘤的手术。SF是一种无机分子荧光染料,其激发波长为460~500 nm,发射波长为540~690 nm,术中通过Pentero手术显微镜结合560 nm的荧光滤片可以使肿瘤发出黄绿色荧光,从而实现脑胶质瘤的术中可视化。在多中心研究中Acerbi F等^[5]在具备Pentero显微镜的情况下,在麻醉或麻醉诱导后,静脉注射SF 5~10 mg/kg(小剂量5 mg/kg为宜),实现了82.6%的肿瘤全切,并且没有发现任何副作用。国内学者在利用功能磁共振联合SF引导运动区脑胶质瘤的切除时,既尽可能地全切肿瘤组织,也保护了功能区,提高了生存质量,延缓了生存期^[6]。也有研究者通过加大SF剂量至20 mg/kg,直接在普通蓝色LED光源或普通显微镜下实现脑胶质瘤的术中可视化,有效提高了胶质瘤的切除程度^[7],但高剂量的SF可能导致极少数患者发生过敏反应、低血压等副作用。Xiang Y等^[8]研究发现,高级别脑胶质瘤中存在血脑屏障的破坏,SF通过破坏的血脑屏障在高级别脑胶质瘤中积聚,实现SF引导高级别脑胶质瘤的切除;但低级别脑胶质瘤中血脑屏障保持完整,从而限制了其在低级别脑胶质瘤中的应用。基于SF的作用机制是通过破坏的血脑屏障,有部分学者认为其对脑胶质瘤缺乏特异性,目前已经证明SF引导脑胶质瘤切除时其敏感性和特异性分别可达94.4%和88.6%^[9];并且SF在术中还能在一定程度上预测术前MRI上强化区域以外的肿瘤组织,但SF能否帮助切除强化区域以外的肿瘤组织还有待观察,可能更多的是帮助识别强化区域以外具有恶性潜能的肿瘤组织,而不是指导切除边缘^[10];此外,SF术中所提示的荧光边界是否和高级别脑胶质瘤组织病理学边界一致,一直没有明确的报道,这也需要进一步研究。

SF能直接利用普通蓝色LED光源或者普通显微镜,很大程度简化了手术步骤,降低了设备成本,且SF安全性高、价格低廉,为以后将SF作为高级别脑胶质瘤术中常规辅助切除手段提供了可能。

1.2 5-氨基乙酰丙酸

5-ALA在神经外科的应用最早可以追溯到20世纪90年代末,目前5-ALA不仅被用于脑胶质瘤的术中荧光成像,也用于脑胶质瘤光动力学治疗。5-ALA是血红蛋白合成的前体,其代谢产物为荧光原卟啉IX(protoporphyrin IX, PpIX),PpIX能够选择性地在此类细胞内聚集。其激发波长为400~

410 nm,发射波长为634~705 nm。5-ALA作为唯一一个通过Ⅲ期临床实验的荧光成像试剂,已经被证明可以完整切除强化的胶质瘤组织,从而提高恶性脑胶质瘤的切除程度及改善患者预后。近年来,进一步证明在术中运用5-ALA辅助切除胶质瘤时,其切除体积明显超出术前MRI上强化的肿瘤体积,表明5-ALA在诊断的准确性上优于MRI,可能与5-ALA在恶性细胞特异聚集的作用机制有关^[11]。陈晓丰等^[12]在对5-ALA诱导的肿瘤荧光边界与脑恶性胶质瘤的组织病理学边界进行对比时发现二者相符,表明5-ALA荧光引导手术能有效切除恶性脑胶质瘤,并为手术提供客观边界。目前5-ALA对于低级别脑胶质瘤的荧光显影率最高可达到52%^[13];且当低级别脑胶质瘤能被5-ALA染色时,提示这部分患者转化为高级别脑胶质瘤的可能性明显增加,术后可以考虑对5-ALA显影的低级别脑胶质瘤患者行辅助治疗^[14]。5-ALA通过被高级别脑胶质瘤摄取而发挥作用,并因此提高了特异性,且能提示染色的低级别脑胶质瘤预后更差,这对于高级别和低级别脑胶质瘤的治疗均有极大的帮助,特别是5-ALA对低级别脑胶质瘤的显影,使得在切除低级别脑胶质瘤时运用荧光成像技术成为可能。不过,5-ALA也存在不足,如其成本昂贵,同时有呕吐、低血压、卟啉症、光毒性、光敏反应等副作用,以及需要特定的显微镜等昂贵设备。目前,虽然美国FDA批准了5-ALA应用于临床,但是国内尚未批准,所以5-ALA用于术中切除胶质瘤的报道在国内较少。

1.3 吲哚菁绿

ICG是近红外荧光染料,其吸收和发射峰分别为805 nm和835 nm。在神经外科常用于血管造影的荧光成像,也用于胶质瘤的成像。ICG视频血管造影在术中能够直观地看到动静脉,在肿瘤切除时能够帮助我们识别脑胶质瘤中大量病理性增生的血管从而提示肿瘤的范围,帮助确定肿瘤供血动脉和引流静脉的位置,避免术中和术后发生缺血等并发症^[15]。此外,由于胶质瘤中存在血脑屏障的破坏,所以ICG也能直接用于胶质瘤成像,提高胶质瘤的切除程度,但ICG的显影时间很短且存在散射,所以目前仅常用于肿瘤切除后残余肿瘤的鉴别^[16],但也有人指出ICG在胶质瘤中的分布不具有特异性也无法穿透整个肿瘤边缘,所以肿瘤细胞仍可能超出ICG所提示的边界^[17]。不过,ICG是一种非常安全的化合物,其副作用频率为0.05%~0.2%,主要包括低血压、过敏、恶心、瘙痒感、皮疹等。

1.4 金丝桃素

金丝桃素是自然界中最强大的光敏剂之一,具有优异的荧光特性,其激发波长415~495 nm;发射波长590~650 nm,为红色荧光。近年来,Ritz R等^[18]研究表明金丝桃素不仅促进了胶质瘤的可视化,还促进了正常脑组织与肿瘤过渡区的可视化,且其特异性为90%~100%,敏感性为91%~94%。相较于与5-ALA,金丝桃素的主要优点是光敏能力明显增高。Noell S等^[19]在小鼠原位C6脑胶质瘤模型中,通过静脉注射金丝桃素发现其在24 h吸收达到最高峰,在肿瘤与正常组织之间以及浸润区与正常组织之间的荧光强度比约为6.1:1和

1.4:1,证明通过静脉注射金丝桃素具有胶质瘤边缘的标记能力。此外,金丝桃素和 5-ALA 一样也具有光化学疗法方面的应用前景。目前,除了在注射金丝桃素以后 3 d 内需要避光,尚未见其相关副作用的报道。

1.5 他拉泊芬钠

TPS 是第二代光敏剂,在日本已被批准用于恶性脑肿瘤的光动力学治疗^[20]。同时,TPS 和 5-ALA 都是卟啉衍生物,它们在 400 nm 处具有吸收峰,并且在蓝色光源的激发下可以发出红色荧光。Shimizu K 等^[21]证明在胶质瘤离体组织中,TPS 作为光动力学诊断的光敏剂是可行的,随后该团队将 TPS 用于术中发现新诊断的胶质瘤中,恶性程度越高荧光越强,且荧光强度差异明显,其切除率可以达 $(94.0 \pm 4.3)\%$,但在复发性胶质瘤中,其荧光强度差异不明显,其切除率也相对较低,为 $(81.4 \pm 8.9)\%$ 。当肿瘤位于功能区时,即使检测到肿瘤有残留也很难切除,此时可以再利用 TPS 进行光动力学治疗,能够特异性破坏肿瘤细胞,显示出明显的附加治疗作用。因此 TPS 可能成为治疗胶质瘤的最佳工具。此外,TPS 对 5-ALA 难以检测到荧光的低级别脑胶质瘤,仍可观察到微弱的荧光^[22]。

2 新型荧光试剂

随着荧光成像试剂的不断发展,越来越多的新型荧光成像试剂正在进行临床或临床前实验。在新型荧光试剂中,可以分为靶向荧光试剂和其他荧光成像试剂。

靶向荧光成像试剂是指某些分子能特异性识别并结合特定的靶点,通过耦合近 NIR 范围内能发出荧光的 Cy5.5、IRDye 800CW、ICG 等荧光团或纳米粒子而构成的新型荧光试剂。根据目标靶点的不同可分为肽靶点、抗体靶点、代谢性靶点和磷脂靶点等。BLZ-100 是由氯毒素和 ICG 结合而成的一种靶向荧光成像试剂,氯毒素能够与胶质瘤表面特异表达的基质金属蛋白酶 2 和膜联蛋白 A2 结合,在临床试验中发现高级别胶质瘤能够全部显影,并且荧光强度与剂量正相关,而在低级别胶质瘤中,只有一半显影,且荧光强度与剂量无关,说明荧光强度与不同级别的胶质瘤细胞表达受体的量有关^[23]。胃泌素释放肽受体在胶质瘤组织中 100% 表达,蛙心蛋白(bombesin, BBN)肽能与胃泌素释放肽受体特异性结合, Li D 等^[24]通过构建 IRDye 800CW-BBN 进行术中近红外荧光成像切除胶质瘤时,在 8 例新诊断的 II 级或 III 级胶质瘤中有 6 例实现了完整切除,其敏感性和特异性也分别达到 93.9% 和 100%。表皮生长因子受体在 40% 的胶质瘤和 90% 的胶质母细胞瘤中上调,而血小板衍生生长因子 α 受体特异地表达在少突胶质瘤表面;通过将表皮生长因子与纳米粒子缀合能特异性标记胶质瘤细胞。同样,将血小板衍生生长因子 α 与纳米粒子缀合也能特异性标记少突胶质细胞瘤,帮助明确低级别脑胶质瘤的边界^[25]。西妥昔单抗是一种表皮生长因子受体抗体,通过与染料 IRDye 800CW 耦合,构建成西妥昔单抗-IRDye 800CW 探针,能在小鼠原位脑胶质瘤模型中

明确标记肿瘤边界^[26]。多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(poly ADP-ribose polymerase-1, PARP-1)是一种 DNA 修复酶,特异性地表达在 GBM 细胞表面,极少表达于正常组织;靶向荧光剂(poly ADP-ribose polymerase inhibitor-FL, PARPi-FL)是一种通过结合荧光染料氟化硼络合二吡咯甲川类(boron fluoride dipyrrole dye, BODIPY)合成的 PARP-1 小分子抑制剂,能被 GBM 特异性摄取,从而帮助将肿瘤组织从正常脑组织中区分开来^[27]。还有一系列酪氨酸磷酸酶 μ -靶向肽、整合素 $\alpha v \beta 3$ 蛋白和 Angiopep-2 肽等多种靶向肽通过与近红外荧光团 Cy5.5、IRDye 800CW、ICG 或纳米粒子缀合在胶质瘤细胞系或小鼠原位胶质瘤模型中,能显示出高度特异性的荧光,帮助明确肿瘤边界。此外,代谢性靶向剂烷基磷酸胆碱类似物能被富含脂质的癌细胞膜摄取,从而具有高度的肿瘤特异性识别力,烷基磷酸胆碱类似物 CLR1501(绿色)和 CLR1502(近红外)对人胶质母细胞瘤干细胞系和移植瘤均具有高度选择性,在 U251 小鼠原位胶质瘤模型中 CLR1501 表现的荧光强度与 5-ALA 相当,而 CLR1502 荧光强度比 5-ALA 高^[28]。除了靶向荧光试剂外,基于酶活性的荧光成像试剂也被广泛研究。胶质瘤中组织蛋白酶 L 明显上调,并且多表达于肿瘤-大脑界面;GB119 作为一种荧光淬灭活性的探针,能够迅速识别并结合组织蛋白酶 L 从而导致荧光激活,在小鼠胶质瘤模型中局部应用时能清楚显示肿瘤的边界,并且能显示散在浸润的肿瘤细胞^[29]。

新型荧光试剂对胶质瘤和其边界的强大标记能力,让我们对未来胶质瘤的术中荧光成像充满期待,但目前大多数新型荧光剂尚在进行临床或临床前实验,运用于临床的毒副作用、安全性、经济效益也需要我们进一步关注,并且靶向荧光试剂所作用的目标靶物在全部肿瘤细胞的表达问题也需要进一步解决。

3 总结与展望

术中荧光成像试剂是脑胶质瘤手术发展史上具有里程碑性质的创新,实现了脑胶质瘤术中切除的可视化,提高了胶质瘤的切除程度,延缓了患者生存期,改善了预后。随着荧光成像试剂的不断发展, SF 的简化使用方法为其成为高级别脑胶质瘤术中常规辅助切除手段提供了可能;5-ALA 和 TPS 对部分低级别脑胶质瘤的显影帮助我们解决了低级别脑胶质瘤的术中可视化问题,并且 TPS 的光动力学疗法对残留肿瘤也有明显的附加治疗作用。而新型荧光试剂的出现和发展,提供了更高的特异性和更清晰的肿瘤边界,为将来术中荧光成像辅助切除胶质瘤提供巨大的前景。此外,也有学者尝试将 SF 和 5-ALA 联合运用于脑胶质母细胞瘤术中,并发现这 2 种试剂在肿瘤切除的特定步骤中有不同的优点和局限性,并显示出互补性质^[30]。将来也可以在联合多种荧光成像剂或荧光成像试剂和其他术中辅助切除技术的结合上进行更多的尝试,进一步实现安全范围内最大限度切除胶质

瘤,并通过术后与放化疗、靶向治疗和电场治疗的结合,为胶质瘤患者提供更精准的个体化治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 范阳华,吕世刚,吴雷,等.放疗联合替莫唑胺治疗恶性脑胶质瘤疗效及安全性的系统评价[J].重庆医科大学学报,2015,40(5):728-735.
- [2] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466.
- [3] Minata M, Audia A, Shi J, et al. Phenotypic plasticity of invasive edge glioma stem-like cells in response to ionizing radiation[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(7): 1893-1905.e7.
- [4] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239.
- [5] Acerbi F, Broggi M, Schebesch KM, et al. Fluorescein-guided surgery for resection of high-grade gliomas: a multicentric prospective phase II study (FLUOGLIO)[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1): 52-61.
- [6] 郑皓文, 张 苓, 都荣霞, 等. 功能磁共振联合荧光素钠引导运动区胶质瘤切除的应用[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(8): 859-863.
- [7] Gollapudi PR, Mohammed I, Pittala SR, et al. Simple improvisation to enhance utility of fluorescein sodium in resection of intracranial lesions at routine neurosurgical centers[J]. *World Neurosurg*, 2018, 112: 14-17.
- [8] Xiang Y, Zhu XP, Zhao JN, et al. Blood-brain barrier disruption, sodium fluorescein, and fluorescence-guided surgery of gliomas[J]. 2018, 32(2): 141-148.
- [9] Zhang N, Tian H, Huang D, et al. Sodium fluorescein-guided resection under the yellow 560 nm surgical microscope filter in malignant gliomas: our first 38 cases experience[J]. 2017, 2017: 7865747.
- [10] Bowden SG, Neira JA, Gill BJA, et al. Sodium fluorescein facilitates guided sampling of diagnostic tumor tissue in nonenhancing gliomas[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(5): 719-727.
- [11] Suero Molina E, Schipmann S, Stummer W. Maximizing safe resections: the roles of 5-aminolevulinic acid and intraoperative MR imaging in glioma surgery—review of the literature[J]. *Neurosurg Rev*, 2019, 42(2): 197-208.
- [12] 陈晓丰, 杨 光, 滕 雷, 等. 荧光引导下脑胶质瘤边界的组织病理学研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2012, 11(2): 145-148.
- [13] 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.
- [14] Jaber M, Ewelt C, Wolfer J, et al. Is visible aminolevulinic acid-induced fluorescence an independent biomarker for prognosis in histologically confirmed (World Health Organization 2016) low-grade gliomas? [J]. *Neurosurgery*, 2019, 84(6): 1214-1224.
- [15] Acerbi F, Vetrano IG, Sattin T, et al. The role of indocyanine green videoangiography with FLOW 800 analysis for the surgical management of central nervous system tumors: an update[J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(6): E6.
- [16] 张 珏, 书国伟, 龚 立, 等. 吲哚菁绿荧光染色联合电生理监测在脑功能区胶质细胞瘤手术中的应用价值[J]. 医学临床研究, 2019, 36(6): 1103-1105.
- [17] Watson JR, Martirosyan N, Lemole GM, et al. Intraoperative brain tumor resection with indocyanine green using augmented microscopy[J]. *J Biomed Opt*, 2018, 23(9): 1-4.
- [18] Ritz R, Daniels R, Noell S, et al. Hypericin for visualization of high grade gliomas: first clinical experience[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38(4): 352-360.
- [19] Noell S, Mayer D, Strauss WS, et al. Selective enrichment of hypericin in malignant glioma: pioneering *in vivo* results[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(5): 1343-1348.
- [20] Akimoto J. Photodynamic therapy for malignant brain tumors[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016, 56(4): 151-157.
- [21] Shimizu K, Nitta M, Komori T, et al. Intraoperative photodynamic diagnosis using talaporfin sodium simultaneously applied for photodynamic therapy against malignant glioma: a prospective clinical study[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 24.
- [22] Akimoto J, Fukami S, Ichikawa M, et al. Intraoperative photodiagnosis for malignant glioma using photosensitizer talaporfin sodium[J]. *Front Surg*, 2019, 6: 12.
- [23] Patil CG, Walker DG, Miller DM, et al. Phase 1 safety, pharmacokinetics, and fluorescence imaging study of tozuleristide (BLZ-100) in adults with newly diagnosed or recurrent gliomas[J]. *Neurosurgery*, 2019, 85(4): E641-E649.
- [24] Li D, Zhang J, Chi C, et al. First-in-human study of PET and optical dual-modality image-guided surgery in glioblastoma using ⁶⁸Ga-IRDye800CW-BBN[J]. *Theranostics*, 2018, 8(9): 2508-2520.
- [25] Kantelhardt SR, Caarls W, de Vries AH, et al. Specific visualization of glioma cells in living low-grade tumor tissue[J]. *PLoS One*, 2010, 5(6): e11323.
- [26] Warram JM, de Boer E, Korb M, et al. Fluorescence-guided resection of experimental malignant glioma using cetuximab-IRDye 800CW[J]. *Br J Neurosurg*, 2015, 29(6): 850-858.
- [27] Irwin CP, Portorreal Y, Brand C, et al. PARPi-FL—a fluorescent PARP1 inhibitor for glioblastoma imaging[J]. *Neoplasia*, 2014, 16(5): 432-440.
- [28] Swanson KI, Clark PA, Zhang RR, et al. Fluorescent cancer-selective alkylphosphocholine analogs for intraoperative glioma detection[J]. *Neurosurgery*, 2015, 76(2): 115-123.
- [29] Cutter JL, Cohen NT, Wang J, et al. Topical application of activity-based probes for visualization of brain tumor tissue[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33060.
- [30] Della Puppa A, Munari M, Gardiman MP, et al. Combined fluorescence using 5-aminolevulinic acid and fluorescein sodium at glioblastoma border: intraoperative findings and histopathologic data about 3 newly diagnosed consecutive cases[J]. *World Neurosurg*, 2019, 122: e856-e863.

(责任编辑:唐秋姗)