

· 综述 ·

ERCC 在骨肉瘤发病机制作用与顺铂耐药性[△]韩超哲¹, 赵莹², 段劭¹, 李超^{1*}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院骨外科, 黑龙江哈尔滨 150081; 2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江哈尔滨 150081)

摘要: 骨肉瘤是一种好发于青少年的恶性骨肿瘤, 它的转移能力较强并且预后较差, 有研究表明骨肉瘤的发生及对顺铂耐药均与 ERCC 基因相关。ERCC 基因作为核苷酸切除修复途径的关键组成基因, 可影响 DNA 修复能力。其功能差异主要与单核苷酸多态性相关, 低表达可能会造成骨肉瘤发病风险升高, 高表达则使患者对顺铂耐药性增加。此外, ERCC 基因对骨肉瘤的发病与预后及指导化疗药物的选择有重要意义。对 ERCC 基因的靶向抑制为减少顺铂的耐药性提供了可能。本文综述了 ERCC 在骨肉瘤中的相关研究进展, 为进一步临床转化应用提供相关思路。

关键词: ERCC 基因, 骨肉瘤, 单核苷酸多态性, 顺铂, 耐药性

中图分类号: R738.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 07-0639-05

Role of ERCC in the pathogenesis of osteosarcoma and cisplatin resistance // HAN Chao-zhe¹, ZHAO Ying², DUAN Shao¹, LI Chao¹. 1. Department of Orthopaedics, The Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 2. Department of Medical Oncology, Cancer Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Abstract: Osteosarcoma, a kind of malignant bone tumor that often occurs in adolescents, has a strong metastatic capacity and poor prognosis. The occurrence of osteosarcoma and its resistance to cisplatin is known to be related to ERCC gene. As a key component of the nucleotide excision repair pathway, ERCC gene is found to regulate DNA repair. ERCC functional differences are mainly related to single nucleotide polymorphisms. The low expression may increase the risk of osteosarcoma, whereas the high expression may increase the resistance to cisplatin. In addition, ERCC gene is related to occurrence and prognosis of osteosarcoma, and is of great significance to the chemotherapy drugs selection. The targeted inhibition of ERCC provides possibility to reduce the resistance of cisplatin. Our review highlights the research progress of ERCC in osteosarcoma and provides relevant concepts for further clinical translational applications.

Key words: ERCC gene, osteosarcoma, single nucleotide polymorphism, cisplatin, drug resistance

骨肉瘤是一种青少年常见的原发性恶性骨肿瘤, 是癌症相关死亡的重要原因^[1]。其第一次发病高峰主要出现在快速生长的青春期, 第二次发病高峰主要出现在 70~85 岁^[2]。虽然骨肉瘤的发病率较低, 仅为 1.7~4.4 人/百万, 但因具有强大的侵袭和转移能力, 易导致残疾与死亡, 给患者造成了巨大的心理和经济负担^[3]。通常采用手术联合化疗的方式治疗骨肉瘤, 尽管在化疗和手术治疗方面取得了巨大的进展, 但报告显示骨肉瘤的预后通常较差, 尤其是对于复发或转移的患者, 5 年生存率低于 30%^[1, 4]。生存率低下与预后不良主要原因是对顺铂耐药, 而机体对顺铂的耐药性主要取决于 DNA 修复能力, 其中核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 是修复 DNA 损

伤的主要机制之一, 受损的碱基通过这种机制被从基因组中移除, 其中 NER 途径的关键组成部分, 即切除修复交叉互补 (excision repair cross complementing, ERCC) 基因, 被认为是 DNA 修复能力的关键因素^[5]。遗传因素可以解释 DNA 修复能力的差异, 单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 作为最普遍的遗传变异形式之一, 在预测个体患癌风险中起关键作用, 并广泛用于研究肿瘤的发生率和预后评估^[6]。ERCC 基因家族对遗传稳定性至关重要, 并且 SNPs 已经被发现与骨肉瘤的发病与预后评估相关^[7]。本文将对 ERCC 基因导致骨肉瘤的发病与耐药等方面进行综述。

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.07.13

[△]基金项目:黑龙江省博士后资助课题项目(编号:LBH-Z18197)

作者简介:韩超哲, 硕士研究生, 研究方向:骨科, (电话)13936513219, (电子信箱)hanchaozhe1997@163.com

* 通信作者:李超, (电话)13895728281, (电子信箱)hmu0272@126.com

1 ERCC 基因与 DNA 修复

机体的 DNA 修复系统在保护遗传稳定性中扮演重要角色, DNA 修复通路被精细调节以保持基因组完整性以应对 DNA 损伤, 与癌症风险和易感性有关^[7]。同时, DNA 修复机制可以使肿瘤细胞在化疗诱导的 DNA 损伤中存活, 从而发生癌症化疗的耐药性。在这些 DNA 修复通路中, NER 可以在 DNA 的活性转录区通过亚通路转录偶联 NER 或在非转录区通过亚通路全基因组 NER 来识别 DNA 损伤并清除受损的核苷酸^[4, 8]。它是一种由 ERCC 基因参与的复杂的多步骤的 DNA 修复过程, NER 的基本步骤包括: 损伤识别、展开折叠和动态校对 (ERCC2 和 ERCC3)、切开 DNA 链与清除双切口间的寡核苷酸序列 (ERCC1、ERCC4 和 ERCC5)、通过 DNA 聚合酶修复合成和连接^[9]。

其中 ERCC1 基因位于人类染色体 19q13.2 上, 由 10 个外显子组成, 跨度约为 17.3 kb, 被认为是 NER 系统的先导基因, 负责对损伤进行识别和剪切, ERCC2 基因位于人类染色体 19q13.3 上, 由 23 个外显子组成, 跨度约为 54 kb^[7, 10]。ERCC2 作为人类转录起始因子的亚基, 可以编码 DNA 解旋酶, 解开损伤部位附近的 DNA 双链, ERCC1 和 ERCC2 是 NER 过程中两个关键的限速酶^[11]。ERCC3 基因位于人类染色体 2q21 上, 跨度约为 45 kb, 由 14 个外显子组成, ERCC2 和 ERCC3 基因编码蛋白通过作为 ATP 依赖的 DNA 解旋酶来参与 NER 途径, 负责打开损伤部位周围的 DNA 链, 从而清除部分 DNA 交联^[12]。ERCC4 基因位于人类染色体 16p13.12 上, 跨度约 28.2 kb, 由 11 个外显子组成, ERCC4 也可称之为着色性干皮病互补组 F (xeroderma pigmentosum complementation group F, XPF)^[4]。ERCC1 基因的表达产物与 XPF 蛋白共同创建了二聚体核酸内切酶蛋白 (ERCC1-XPF), 在 ERCC1-XPF 中 ERCC-1 可以与 DNA 结合并稳定 XPF, 而 XPF 则具有核酸内切酶催化能力, 该二聚体与 DNA 损伤识别相关, 并且是 NER 途径必不可少的 5'-3' 结构特异性核酸内切酶, 其在 NER 途径中起到限速或调节作用^[13]。ERCC5 基因位于人类染色体 13q33 上, 由 15 个外显子组成, 跨度约为 32 kb。它编码一种在 NER 途径中具有多种功能的结构特异性核酸内切酶, 可以识别并剪切 DNA 链 3' 末端的损伤^[6]。

基因组 DNA 在转录活性区域内常会发生 DNA 损伤, 因而准确的修复是维持体内稳态和 DNA 正常转录的基础^[14]。综上所述, ERCC 基因是 NER 途径的关键组成部分, 其编码了参与复杂 DNA 修复机制的蛋白质, 能有效去除大面积病变, 减少环境化学物质对 DNA 的损伤, 所以被认为是影响 DNA 修复能力的关键因素。ERCC 基因对 DNA 损伤的清除和染色体稳定性的维持有重要作用。

2 ERCC 基因与骨肉瘤的发生

2.1 ERCC 基因与骨肉瘤的发病机制

NER 通路的基因变异是骨肉瘤的危险因素, 研究表明, 在 NER 和基础转录过程中 ERCC1 与 ERCC2 低表达可减弱 DNA 的修复能力, 从而使骨肉瘤发病概率增加^[11, 15]。研究人员发现, 除 ERCC1 与 ERCC2 之外, 还有很多的 ERCC 等位基因也与骨肉瘤相关, 如 ERCC5 中的第 1 104 位密码子组氨酸被天冬氨酸替代可能导致异常细胞的增殖与分化, 其突变的残基会降低 NER 活性, 破坏 ERCC5 的稳定并降低其细胞蛋白质水平, 增加其癌症易感性^[6, 16]。针对 ERCC 基因的研究或许能为骨肉瘤发病机制的研究带来新的方向。

2.2 ERCC 的 SNPs 对骨肉瘤发病风险的影响

SNPs 是在外显子或内含子区域遗传的单碱基变化, 可能会改变基因表达和损害蛋白质功能, 使个体易患恶性肿瘤^[17, 18]。如研究发现 ERCC1 rs11615 多态性位于 118 密码子上, 其 CT 与 TT 基因型与 CC 基因型相比拥有更低的 ERCC1 mRNA 和蛋白的表达水平, 使其 DNA 修复能力更弱, 导致个体患骨肉瘤的风险增加^[10, 15]。ERCC2 rs1799793 位于 312 密码子上, 是一种非同义变异, 能够改变编码氨基酸 (Lys751Gln), 并且 Jin 等通过条件逻辑回归分析研究 148 例骨肉瘤患者与 296 例对照组发现, 携带 ERCC2 rs1799793 GA+AA 基因型的个体与骨肉瘤风险增加显著相关, 其比值比 (Odd Ratio, OR) 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为 1.58 (1.03~2.41)^[7, 11]。Zhao 等^[16]通过研究以往 60 项研究发现 ERCC5 基因 rs17655 G>C 多态性与癌症易感性增加相关, 其 (CC 与 GG: OR (95% CI) =1.10 (1.00~1.20); CG 对 GG: OR (95% CI) =1.06 (1.02~1.11); CG+CC 对 GG: OR (95% CI) =1.07 (1.02~1.12); C 与 G: OR (95% CI) =1.05, (1.01~1.09)。综上所述, ERCC 基因的 SNPs 对于骨肉瘤发病风险

的评估和预测具有一定参考性，未来有可能作为骨肉瘤的筛查或预测分子。

3 ERCC 基因与骨肉瘤的治疗

3.1 ERCC 基因及其 SNPs 与骨肉瘤患者顺铂耐药和预后的关系

几十年来骨肉瘤的治疗方式没有改变，依然是手术切除病灶与结合全身化疗来控制微转移疾病^[19]。尽管采用了这种积极的治疗方法，但由于患者对化疗药物产生耐药，仍有35%~45%的患者复发且预后不良^[20]。顺铂是治疗骨肉瘤的主要化疗药物之一，它可通过与DNA结合包括链内和链间交联的方式，形成顺铂-DNA附加物，并抑制DNA复制来发挥功能，最终导致细胞死亡^[15]。高效的DNA修复能力是产生顺铂耐药的重要机制，NER途径对顺铂诱导的DNA损伤具有修复作用，通过识别和去除顺铂-DNA附加物来达到修复的目的^[21]。

NER途径中的ERCC基因遗传变异可以改变编码蛋白的数量或活性，因此可决定个体对顺铂的反应或耐药性^[22]，Hattinger等^[23]对99例顺铂治疗的骨肉瘤患者的活检进行免疫组织化学研究，通过对整个患者系列进行的多变量分析发现，在无事件生存率和总生存率中，ERCC1高表达与更高的预后不良风险显著相关。此外，已发现ERCC基因的SNPs可以改变基因表达和功能，或与骨肉瘤耐药和预后相关^[17]。在不同的临床研究中发现，ERCC1和ERCC2基因中的SNPs与顺铂反应相关，并可影响骨肉瘤患者的预后^[4]，如ERCC1 rs3212986多态性位于该基因的3'UTR中，该多态性对ERCC1 mRNA起稳定性作用，因此ERCC1 rs321298的多态性会导致DNA修复能力受限，从而影响治疗反应和总体生存率^[10]。Hadeel与Liu等研究发现，ERCC1 (C118T-rs11615) 和 C8092A-rs3212986) 和 ERCC2 (A751C-rs171140) 和 (G312A-rs1799793) 能影响顺铂的修复能力，并影响骨肉瘤患者的生存率与预后^[24]。Cao等^[15]通过条件逻辑回归分析研究确诊的186例骨肉瘤患者发现，与携带野生型基因型的患者相比，ERCC1 (C118T (rs11615) 和 C8092A (rs3212986) 的CC基因型与良好化疗效果和高生存率相关，其OR (95%CI) 分别为2.56 (1.02~7.35) 和3.01 (1.07~9.71)。Wang等^[25]招募146例亚洲骨肉瘤患者通过进行聚合酶链反应-限制性片段长度多态性分析，研究其多变量比例风险回归模型，发现

ERCC1 rs11615 TT基因型携带者比宽型CC基因型携带者生存率更高并且预后更好，其调整后的OR (95%CI) 为0.24 (0.08~0.96)，并且ERCC2 rs1799793的AA基因型携带者则有着更低的骨肉瘤死亡风险 (风险率 (hazard ratio, HR) =0.22, 95%CI=0.12~0.93)。

Li等^[4]通过对亚洲人与白人2303名符合纳入标准的患者中13项合格的随访研究中发现，ERCC2 rs1799793和ERCC5 rs2296147的纯合变异基因型与骨肉瘤显著相关 (rs1799793的TT vs GG: HR=0.62, 95%CI=0.41~0.93; rs2296147的TT vs CC: HR=0.42, 95%CI=0.23~0.78)，但其认为ERCC1 rs11615基因多态性与骨肉瘤预后无关，与Wang等实验结果不符，这种矛盾可能是Li等分析患者过少，人种不同所导致的。上述研究发现ERCC1 rs321298; rs11615; rs11615、ERCC2 rs1799793; rs171140和ERCC5 rs2296147可作为骨肉瘤的遗传预后标记物，也可作为不同患者个体化治疗和术后治疗的生物标记物。ERCC基因作为骨肉瘤的预测标记物可以为骨肉瘤治疗方案的改进提供新的方向。

3.2 ERCC 基因靶向抑制——减少顺铂耐药性新思路

Fanelli等^[26]通过对顺铂敏感或耐药的人骨肉瘤细胞系进行基因沉默和体外逆转顺铂耐药等方法，证明雷公藤甲素和NSC130813 (NERI02; F06)这两种靶向ERCC基因的药物是减少顺铂耐药性方面最有效的药物，并且没有与顺铂交叉耐药的证据，通过体外联合治疗表明，当与顺铂一起给药时，雷公藤甲素和NSC130813都能够提高顺铂对耐药骨肉瘤细胞的疗效。

在人骨肉瘤细胞系中，雷公藤甲素被证明可以诱导细胞凋亡并可以通过剂量依赖性方式抑制血管生成^[27]。Titov等^[28]通过实验研究替换内源性野生型ERCC3中的雷公藤甲素12, 13-环氧基共价修饰的残留物Cys342，使其对雷公藤甲素完全耐药，从而证实ERCC3基因是雷公藤甲素的相关靶点，雷公藤甲素可与人类ERCC3形成共价复合物，通过抑制其DNA依赖性ATP酶活性来抑制其DNA修复活性。NSC130813则可以通过靶向阻断ERCC1和ERCC4/XPF之间的蛋白质-蛋白质相互作用来干扰DNA修复，并可以与顺铂协同促进骨肉瘤细胞凋亡^[26, 29]。

这种靶向抑制ERCC基因以阻断DNA的修复能力对顺铂的抗癌活性具有重要意义，是提高现有DNA损伤药物疗效的一种有前途的治疗策略。通过使用这些靶向抑制剂药物可以为骨肉瘤定制治疗和改

善患者预后提供创新方案。

ERCC 基因是 NER 途径的关键基因,是影响 DNA 修复能力的关键因素, ERCC 基因及其 SNPs 与骨肉瘤的发生、易感性、顺铂耐药和预后均有关,是预测治疗反应的分子标志,也是其新的治疗靶向基因。尽管 ERCC 基因的活性是维持正常细胞基因组完整性所必需的,但 ERCC 对以顺铂为基础的化疗等 DNA 损伤疗法具有消极作用。因此抑制 ERCC 的表达可能是强化此类治疗效果的方法,是具备应用前景的联合策略。骨肉瘤患者预后与生存率的现状激发了人们对新治疗方案的追求,患者对顺铂的耐药性是骨肉瘤治疗中遇到的巨大障碍,迫切需要开发新靶点来改善预后。针对 ERCC-XPF 内切酶活性与 ERCC3 基因的抑制可能成为减少骨肉瘤对顺铂耐药性新的靶向治疗方向。聚焦 ERCC 基因的 SNPs 也可以帮助临床医师评估骨肉瘤患者的预后,定制个性化治疗方案。

参考文献

- [1] Kansara M, Thomson K, Pang P, et al. Infiltrating myeloid cells drive osteosarcoma progression via GRM4 regulation of IL23 [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9 (11): 1511-1519.
- [2] Savage SA, Mirabello L. Bone cancer: is the osteosarcoma genome targetable [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (9): 506-508.
- [3] Gianferante DM, Mirabello L, Savage SA. Germline and somatic genetics of osteosarcoma - connecting aetiology, biology and therapy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (8): 480-491.
- [4] Li C, Yu X, Guo D, et al. Association between common polymorphisms in ERCC gene and prognosis of osteosarcoma in patients treated with chemotherapy: a meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 3495-3504.
- [5] Zhang Q, Lv LY, Li BJ, et al. Investigation of ERCC1 and ERCC2 gene polymorphisms and response to chemotherapy and overall survival in osteosarcoma [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (3): 11235-11241.
- [6] Sang L, Lv Z, Sun LP, et al. Impact of SNP-SNP interactions of DNA repair gene ERCC5 and metabolic gene GSTP1 on gastric cancer/atrophic gastritis risk in a Chinese population [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (5): 602-612.
- [7] Jin G, Wang M, Chen W, et al. Single nucleotide polymorphisms of nucleotide excision repair and homologous recombination repair pathways and their role in the risk of osteosarcoma [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31 (2): 269-273.
- [8] Lans H, Hoeijmakers JHJ, Vermeulen W, et al. The DNA damage response to transcription stress [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (12): 766-784.
- [9] Han P, Gao F, Liu H, et al. Reduced mRNA expression of nucleotide excision repair genes in lymphocytes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38 (5): 504-510.
- [10] Qixing M, Gaochao D, Wenjie X, et al. Predictive value of ERCC1 and XPD polymorphisms for clinical outcomes of patients receiving neoadjuvant therapy: a prisma-compliant meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (39): e1593.
- [11] Chen XJ, Tong ZC, Kang X, et al. ERCC polymorphisms and risk of osteosarcoma: a meta-analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (20): 6658-6666.
- [12] Feki-Tounsi M, Khlifi R, Louati I, et al. Polymorphisms in XRCC1, ERCC2, and ERCC3 DNA repair genes, CYP1A1 xenobiotic metabolism gene, and tobacco are associated with bladder cancer susceptibility in Tunisian population [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24 (28): 22476-22484.
- [13] Gentile F, Elmenoufy AH, Ciniero G, et al. Computer-aided drug design of small molecule inhibitors of the ERCC1-XPF protein-protein interaction [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2020, 95 (4): 460-471.
- [14] Yasuhara T, Kato R, Hagiwara Y, et al. Human rad52 promotes XPG-Mediated R-loop processing to initiate transcription-associated homologous recombination repair [J]. *Cell*, 2018, 175 (2): 558-570.
- [15] Cao ZH, Yin HP, Jiang N, et al. Association between ERCC1 and ERCC2 gene polymorphisms and chemotherapy response and overall survival in osteosarcoma [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (3): 10145-10151.
- [16] Zhao J, Chen S, Zhou H, et al. XPG rs17655 G> C polymorphism associated with cancer risk: evidence from 60 studies [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10 (5): 1073-1088.
- [17] Ye ZM, Luo MB, Zhang C, et al. A comprehensive evaluation of single nucleotide polymorphisms associated with osteosarcoma risk: a protocol for systematic review and network meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (26): e20486.
- [18] Martin-Guerrero I, Bilbao-Aldaiturriaga N, Gutierrez-Camino A, et al. Variants in the 14q32 miRNA cluster are associated with osteosarcoma risk in the Spanish population [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 15414.
- [19] Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, et al. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18 (1): 39-50.
- [20] Zhong B, Shi D, Wu F, et al. Dynasore suppresses cell proliferation, migration, and invasion and enhances the antitumor capacity of cisplatin via STAT3 pathway in osteosarcoma [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (10): 687-692.
- [21] Hattinger CM, Patrizio MP, Luppi S, et al. Current understanding of pharmacogenetic implications of DNA damaging drugs used in osteosarcoma treatment [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15 (4): 299-311.
- [22] Tezuka S, Ueno M, Kobayashi S, et al. Predictive value of ERCC1, ERCC2, ERCC4, and glutathione S-Transferase Pi expression for the efficacy and safety of FOLFIRINOX in patients with unresectable pancreatic cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8 (10): 2096-

- 2105.
- [23] Hattinger CM, Michelacci F, Sella F, et al. Excision repair cross-complementation group 1 protein expression predicts survival in patients with high-grade, non-metastatic osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Histopathology*, 2015, 67 (3) : 338-347.
- [24] Obiedat H, Alrabadi N, Sultan E, et al. The effect of ERCC1 and ERCC2 gene polymorphisms on response to cisplatin based therapy in osteosarcoma patients [J]. *BMC Med Genet*, 2018, 19 (1) : 112.
- [25] Wang MJ, Zhu Y, Guo XJ, et al. Genetic variability of genes involved in DNA repair influence treatment outcome in osteosarcoma [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (3) : 11652-11657.
- [26] Fanelli M, Tavanti E, Patrizio MP, et al. Cisplatin resistance in osteosarcoma: in vitro validation of candidate DNA repair-related therapeutic targets and drugs for tailored treatments [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 (2) : 331.
- [27] Luo H, Vong CT, Chen H, et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine [J]. *Chin Med*, 2019, 14 : 48.
- [28] Titov DV, Gilman B, He QL, et al. XPB, a subunit of TFIIH, is a target of the natural product triptolide [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7 (3) : 182-188.
- [29] Gentile F, Barakat KH, Tuszynski JA. Computational characterization of small molecules binding to the human XPF active site and virtual screening to identify potential new dna repair inhibitors targeting the ERCC1-XPF endonuclease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (5) : 1328.
- (收稿:2021-05-20)
(同行评议专家: 李大森)
(本文编辑: 宁 桦)

(上接 638 页)

- [29] Lu WP, Tsai WH, Lin LY, et al. The beneficial effects of massage on motor development and sensory processing in young children with developmental delay: a randomized control trial study [J]. *Dev Neurorehabil*, 2019, 22 (7) : 487-495.
- [30] Li E, Zhao P, Jian J, et al. GM1 acupoint injection improves mental retardation in children with cerebral palsy [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67 (2) : 305-311.
- [31] Çalar Okur S, Uur M, Şenel K. Effects of botulinum toxin A injection on ambulation capacity in patients with cerebral palsy [J]. *Dev Neurorehabil*, 2019, 22 (4) : 288-291.
- [32] Mittal S, Farmer JP, Al-Atassi B, et al. Long-term functional outcome after selective posterior rhizotomy [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97 (2) : 315-325.
- [33] Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10 (9) : 844-852.
- [34] 李晓捷, 庞伟, 郭津. 中国儿童康复事业 1980-2020 年发展历程回顾与展望 [J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26 (8) : 869-880.
- (收稿:2021-05-07)
(同行评议专家: 杨华清)
(本文编辑: 宁 桦)