

· 临床医学 ·

## 基于 AFQ 技术的 CAE 患儿脑白质纤维完整性改变的研究

余传勇<sup>1</sup>, 邱文超<sup>2</sup>, 孙锦涛<sup>1</sup>, 高媛<sup>1</sup>, 王小珊<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>淮安市第二人民医院神经内科, 江苏 淮安 223300

**[摘要]** **目的:**通过分析儿童失神癫痫(childhood absence epilepsy, CAE)患儿脑白质纤维完整性的改变,以探讨 CAE 患儿认知损害的可能靶点。**方法:**选取 2011 年 11 月—2020 年 11 月在南京市儿童院或南京脑科医院就诊的 29 例 CAE 患儿[男 11 例,女 18 例,平均年龄(8.4±1.9)岁]和年龄、性别相匹配的 24 例健康儿童[男 9 例,女 15 例,平均年龄(7.9±1.4)岁]使用德国西门子 3.0T MRI 仪采集所有被试的 DTI 及 T1 数据,通过 AFQ 软件提取出脑内 20 条白质纤维束,提取出每条纤维束 100 个等分节点上的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值及平均扩散率(mean diffusivity, MD)值,定量比较其差异。统计方法采用独立样本 *t* 检验及多重比较校正。**结果:**CAE 患儿在大部分纤维束节点中可出现 FA 值下降及 MD 值升高,其中在弓形束及钩状束的改变最为明显。**结论:**CAE 患儿存在脑内白质纤维束完整性的改变,且以弓形束及钩状束损伤为著,提示 CAE 患儿认知损害的靶点可能在弓形束及钩状束。

**[关键词]** 纤维束自动定量法;儿童失神癫痫;扩散张量成像;钩状束;弓形束

**[中图分类号]** R742.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2021)12-1767-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20211209

## Study on the changes of white matter fiber integrity in children with CAE based on AFQ

YU Chuanyong<sup>1</sup>, QIU Wenchao<sup>2</sup>, SUN Jintao<sup>1</sup>, GAO Yuan<sup>1</sup>, WANG Xiaoshan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, the Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Department of Neurology, Huai'an Second People's Hospital, Huai'an 223300, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to explore the possible targets of cognitive impairment in children with childhood absence epilepsy (CAE) by analyzing the changes of white matter fiber integrity in children with CAE. **Methods:** From November 2011 to November 2020, there were 29 children with CAE, 11 males and 18 females, with an average age of 8.4±1.9 years, from Nanjing Children's Hospital or Nanjing Brain Hospital; and 24 healthy children were matched in age and sex, 9 males and 15 females, with an average age of 7.9±1.4 years old. The DTI and T1 data of all subjects were collected by Siemens 3.0T MRI. Twenty white matter fiber bundles were extracted by AFQ, and the fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) values on 100 equal sub-nodes of each fiber bundle were extracted. The differences between CAE group and control group in each node were compared. The statistical methods were independent sample *t*-test and multiple comparison correction. **Result:** The FA decreased and MD increased in most fiber bundle nodes of CAE children, especially in uncinate and arcuate. **Conclusion:** The study suggests that there is a change of white matter fiber bundle integrity in children with CAE, especially in uncinate and arcuate. The damage of uncinate and arcuate is the main targets of cognitive impairment in CAE.

**[Key words]** automating fiber-tract quantification; childhood absence epilepsy; diffusion tensor imaging; arcuate; uncinate

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(12): 1767-1773]

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82071455);江苏省卫生计生委科研课题面上项目(H2018062);南京市科技局医疗卫生国际联合研发项目(201911044)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: lidou2005@126.com

儿童失神癫痫(childhood absence epilepsy, CAE)是最常见的儿童癫痫综合征,具有年龄依赖性,发病高峰期为6~7岁,女童略多于男童<sup>[1]</sup>。CAE在既往研究中一直被认为是一种儿童良性癫痫,对行为、认知基本无影响,但近期有越来越多的研究证

实CAE患儿可出现认知功能、行为学及语言功能受损<sup>[2-4]</sup>,但对其发生损伤的具体机制尚不明确。本研究基于磁共振扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术,通过纤维束自动定量分析(automating fiber-tract quantification, AFQ)方法提取出脑白质内20条主要纤维束<sup>[5-6]</sup>,采集每条纤维束各节点上的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)及平均扩散率(mean diffusivity, MD),进行统计分析,以发现CAE患儿白质受损的可能区域,进而分析CAE患儿认知功能及语言功能受损的可能机制。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究共纳入2011年11月—2020年11月在南京市儿童医院或南京脑科医院就诊的年龄5~12岁的CAE患儿29例为研究组。通过社会招募的方式纳入性别、年龄相匹配的健康对照组24例。纳入标准:①符合CAE的诊断标准(参照ILAE 2017癫痫综合征最新分类标准);②脑电图检查提示脑电图背景波正常,且存在双侧对称同步的3 Hz棘慢复合波;③内科及神经系统查体正常;④年龄为4~12岁;⑤头颅MRI平扫无异常;⑥患儿为右利手。排除标准:①伴有其他严重神经或者精神疾病病史;②体内有金属植入物的患儿;③伴有显著系统性疾病患儿;④预期不能配合完成MRI检查的患儿。本研究已通过南京脑科医院伦理委员会批准(伦理批号:2019-ky007-01),并详细告知研究对象父母本试验的相关情况并签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 磁共振成像

使用德国Siemens 3.0T超导MR扫描仪,标准头线圈采集数据。所有受试者均先行常规头颅MRI结构像扫描,以除外神经系统器质性疾病。DTI序列扫描参数:重复时间/回波时间=6 600 ms/93 ms,视野为240 mm×240 mm,体素大小为2 mm×2 mm×2 mm,共采集32个方向。

#### 1.2.2 AFQ

首先对相关数据进行预处理,主要使用Fsl(FSL 4.1, FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)软件完成,主要步骤:①数据格式转换:使用MRICron软件中的dem2nii.exe组件将原始的Dicom格式文件转换为NIFTI格式文件;②头动和涡流校正:使用Fsl软件中的FDT工具对DTI图像进行头动涡流校正;③T1序列的剥脑:使用Fsl软件中的BET

工具去除T1序列图像的头皮、颅骨等非脑组织;④DTI序列的剥脑:使用Fsl软件中的BET工具去除DTI序列图像的头皮、颅骨等非脑组织;⑤弥散指标计算:使用Fsl软件FDT工具中的DTIFIT组件,计算出DTI数据中的FA、MD、AD、RD等10个参数。然后使用AFQ软件包将预处理后的DTI参数进行下一步处理<sup>[4-5]</sup>,共包括以下6步:①全脑纤维追踪;②纤维束的分割;③纤维束精化;④纤维束的清理;⑤纤维束中心位置修正;⑥纤维束的量化。最终共提取出20条纤维束,得到每条纤维束上均分的100个节点上的FA、MD值。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,两组间性别、年龄等基本资料对比采用卡方检验及独立样本 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;对于被试20条纤维束上100个节点FA及MD值比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,并使用错误发现率(false discovery rate, FDR)来进行多重比较校正。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

研究组共纳入CAE患儿29例(男11例,女18例),对照组共纳入健康儿童24例(男9例,女15例),两组性别对比无差异( $P=0.57$ )。研究组平均年龄( $8.4 \pm 1.9$ )岁,对照组平均年龄( $7.9 \pm 1.4$ )岁,两组年龄对比无差异( $P=0.32$ )。

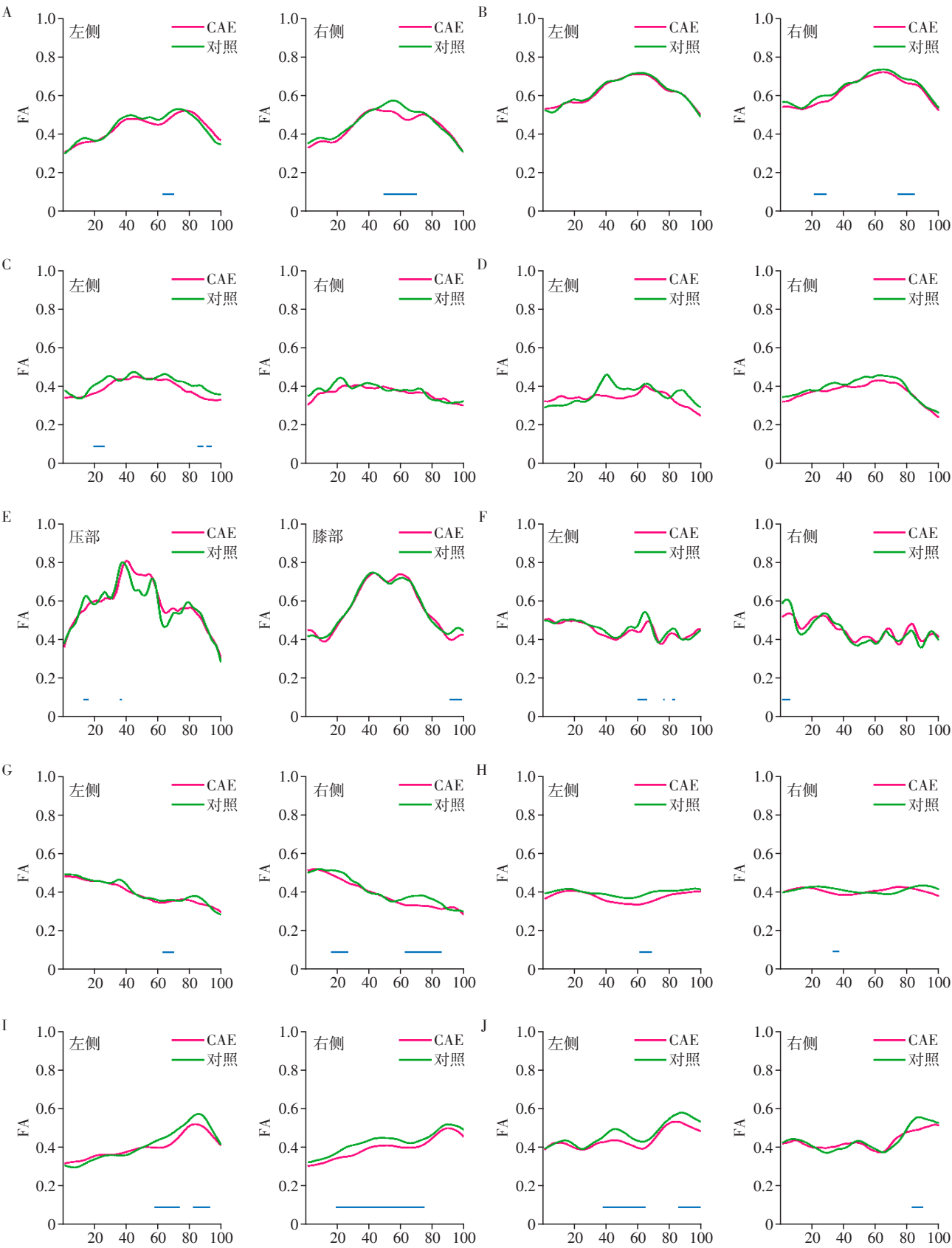
通过AFQ的方法,一共提取出了20条脑内主要的白质纤维束,分别是左、右侧丘脑放射束,左、右侧皮质脊髓束,左、右侧扣带束扣带回,左、右侧扣带束海马回,胼胝体膝部、压部,左、右侧下额枕束,左、右侧下纵束,左、右侧上纵束,左、右侧弓形束,左、右侧钩状束。

### 2.2 两组纤维节点FA值分析

研究组与对照组相比,在双侧弓形束及钩状束FA值的显著下降,在左、右侧丘脑放射束,左侧扣带束扣带回,胼胝体压部及膝部,左、右侧下额枕束,左、右侧下纵束及左、右侧上纵束小片段化纤维束FA值下降,其余纤维束未见FA值的显著变化(图1)。

### 2.3 两组纤维束平均FA值比较

对每条纤维束平均FA值进行比较,研究组与对照组相比,在双侧丘脑放射束、双侧扣带束扣带回、双侧扣带束海马回、双侧下纵束、双侧上纵束、双侧钩束、双侧弓形束、右侧皮质脊髓束及左侧下额枕束及出现了显著的FA值下降,在左侧皮质脊



坐标横轴代表每条纤维束的100个节点,纵轴代表每个节点的FA值,曲线下方横线标注为存在统计学差异的节点( $P < 0.05$ )。A:丘脑放射束;B:皮质脊髓束;C:扣带束扣带回;D:扣带束海马回;E:胼胝体膝部、压部;F:下额枕束;G:上纵束;H:下纵束;I:钩状束;J:弓形束。

图1 CAE组与对照组20条纤维分节点FA值对比

Figure 1 Compared the FA of 20 fiber nodes in the CAE group and the control group

髓束、右侧下额枕束、胼胝体大钳及小钳未发现FA值的显著差异(表1)。

2.4 两组纤维节点MD值分析

研究组与对照组相比,在双侧弓形束及钩状束

表1 研究组与对照组20条纤维平均FA值比较  
Table 1 Compared the FA of 20 fiber nodes in the CAE group and the control group

纤维束	位置	研究组	对照组	t值	P值
丘脑放射束	左	0.433 ± 0.080	0.439 ± 0.081	-2.760	0.006
	右	0.442 ± 0.084	0.458 ± 0.090	-6.523	<0.001
皮质脊髓束	左	0.618 ± 0.078	0.621 ± 0.081	-1.136	0.256
	右	0.623 ± 0.082	0.638 ± 0.078	-6.982	<0.001
扣带束扣带回	左	0.389 ± 0.078	0.413 ± 0.081	-9.586	<0.001
	右	0.365 ± 0.072	0.375 ± 0.087	-3.928	<0.001
扣带束海马回	左	0.338 ± 0.078	0.357 ± 0.064	-4.439	<0.001
	右	0.369 ± 0.081	0.389 ± 0.088	-7.489	<0.001
胼胝体	小钳	0.584 ± 0.147	0.573 ± 0.147	2.616	0.069
	大钳	0.563 ± 0.139	0.566 ± 0.134	-0.783	0.434
下额枕束	左	0.448 ± 0.065	0.459 ± 0.071	-5.537	<0.001
	右	0.449 ± 0.082	0.444 ± 0.089	2.069	0.059
下纵束	左	0.392 ± 0.080	0.400 ± 0.081	-3.598	<0.001
	右	0.389 ± 0.088	0.405 ± 0.087	-6.424	<0.001
上纵束	左	0.373 ± 0.067	0.396 ± 0.069	-12.051	<0.001
	右	0.404 ± 0.064	0.410 ± 0.061	-3.165	0.002
钩束	左	0.403 ± 0.081	0.414 ± 0.100	-4.453	<0.001
	右	0.398 ± 0.077	0.428 ± 0.073	-15.022	<0.001
弓形束	左	0.442 ± 0.076	0.470 ± 0.084	-12.911	<0.001
	右	0.432 ± 0.083	0.438 ± 0.091	-2.320	0.020

出现了MD值的显著升高,左、右侧扣带束扣带回,右侧皮质脊髓束,右侧扣带束海马回,胼胝体压部及膝部,左、右侧下额枕束,左右侧下纵束及左、右侧上纵束出现了小片段化纤维束MD值升高,其余纤维束未发现MD值的显著变化(图2)。

2.5 CAE组与对照组各纤维束平均MD值比较

对被检纤维束的平均MD值进行比较,研究组与对照组相比,在双侧皮质脊髓束、双侧扣带束扣带回、双侧扣带束海马回、双侧下额枕束、双侧下纵束、双侧上纵束、双侧钩束、双侧弓形束出现MD值显著升高。在双侧丘脑放射束、胼胝体大钳及小钳未发现MD值的显著差异(表2)。

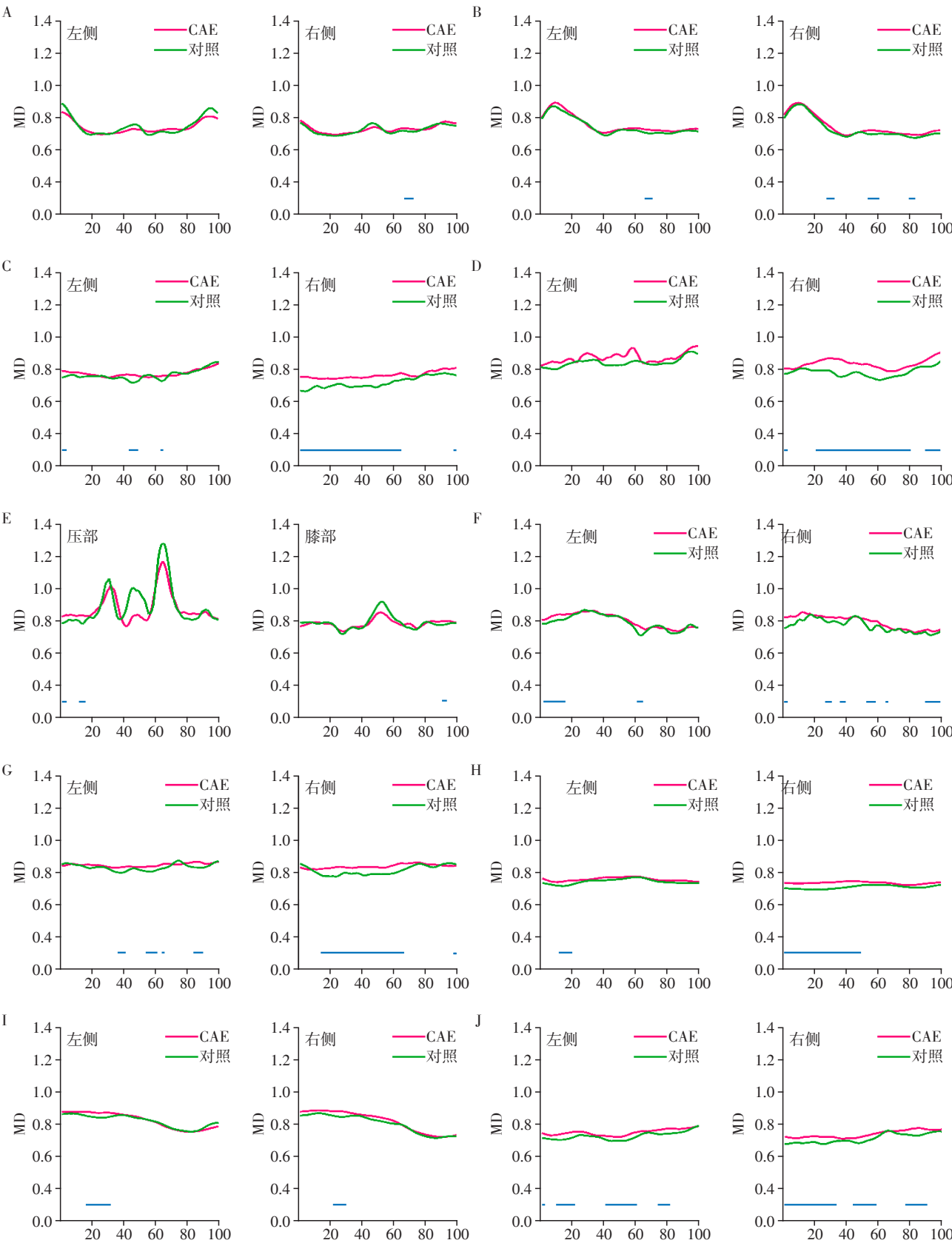
3 讨 论

癫痫的本质是神经元的异常放电,这种异常放电可导致相关脑组织发生不同程度损伤,严重者可在头颅MRI结构像扫描中发现相关异常,如海马硬化,但大部分患者,尤其是良性癫痫综合征(如CAE)的患者,其结构像MRI检查多正常。既往CAE患者认为是年龄依赖性的儿童良性癫痫,对认知功

能的影响不大,但近期越来越多的研究证实CAE患儿可出现认知功能、行为学及语言功能受损,其中在言语功能维度影响更为显著<sup>[2-4]</sup>。Yildiz等<sup>[3]</sup>使用韦氏智力测验量表Ⅳ对19例CAE患儿认知功能进行分析,发现CAE患儿在言语功能、知觉推理、工作记忆及加工速度等多个维度存在不同程度受损。Cheng等<sup>[7]</sup>对43例CAE患儿认知功能进行分析,发现CAE患儿在智力和执行功能方面存在一定程度损伤,尤其在视觉注意力方面受损较为严重。为探寻此类良性癫痫患儿认知功能损害发生的脑解剖学上的可能机制,就需要借助多模态影像方法。目前在癫痫领域常用的多模态影像检查有DTI、血氧水平依赖的功能磁共振成像、动脉自旋标记成像、磁共振波谱成像等。其中DTI技术由于其操作相对简便、信号稳定,被广泛使用。

FA值表示的是水分子各向异性成分占整个扩散张量的比率,反映纤维束的损伤程度,FA值越低表述纤维束损伤越重;MD值表示水分子的扩散能力,在纤维束损伤早期可出现MD值升高。Liang等<sup>[8]</sup>报道发现癫痫患者的脑白质纤维束中可出现不可





坐标横轴代表每条纤维束的100个节点,纵轴代表每个节点的MD值,曲线下方横线标注为存在统计学差异的节点( $P < 0.05$ )。A:丘脑放射束;B:皮质脊髓束;C:扣带束扣带回;D:扣带束海马回;E:胼胝体膝部、压部;F:下额枕束;G:上纵束;H:下纵束;I:钩状束;J:弓形束。

图2 CAE组与对照组20条纤维分节点MD值对比

Figure 2 Compared the MD of 20 fiber nodes in the CAE group and the control group

表2 CAE组与对照组20条纤维平均MD值比较

Table 2 Compared the MD of 20 fiber nodes in the CAE group and the control group

纤维束	位置	CAE组	对照组	t值	P值
丘脑放射束	左	0.745 ± 0.063	0.748 ± 0.076	-3.746	0.191
	右	0.730 ± 0.046	0.729 ± 0.046	3.397	0.071
皮质脊髓束	左	0.758 ± 0.071	0.747 ± 0.072	5.540	<0.001
	右	0.747 ± 0.076	0.734 ± 0.081	6.063	<0.001
扣带束扣带回	左	0.774 ± 0.047	0.765 ± 0.062	4.858	<0.001
	右	0.764 ± 0.055	0.719 ± 0.064	23.119	<0.001
扣带束海马回	左	0.874 ± 0.105	0.843 ± 0.043	7.135	<0.001
	右	0.834 ± 0.081	0.782 ± 0.072	22.311	<0.001
胼胝体	小钳	0.897 ± 0.164	0.901 ± 0.181	-3.947	0.089
	大钳	0.789 ± 0.054	0.791 ± 0.068	-2.475	0.093
下额枕束	左	0.804 ± 0.062	0.794 ± 0.064	6.041	<0.001
	右	0.795 ± 0.077	0.772 ± 0.057	12.071	<0.001
下纵束	左	0.847 ± 0.050	0.833 ± 0.053	9.622	<0.001
	右	0.839 ± 0.052	0.813 ± 0.070	14.679	<0.001
上纵束	左	0.758 ± 0.046	0.744 ± 0.052	10.005	<0.001
	右	0.736 ± 0.055	0.710 ± 0.036	21.073	<0.001
钩束	左	0.826 ± 0.062	0.821 ± 0.050	3.090	0.002
	右	0.820 ± 0.077	0.805 ± 0.073	7.272	<0.001
弓形束	左	0.750 ± 0.043	0.727 ± 0.053	16.790	<0.001
	右	0.739 ± 0.049	0.712 ± 0.042	20.827	<0.001

逆的轴突及髓鞘损伤,其FA值降低、MD值升高。另外也有研究者通过基于体素分析方法探讨CAE患儿脑白质损伤情况,发现CAE患儿内侧前额叶皮质MD值、RD值升高,而FA值及AD值下降<sup>[9]</sup>。Drenthen等<sup>[10]</sup>对17例CAE患儿髓鞘水分分数分析发现CAE患儿在额叶存在髓鞘损伤。Kim等<sup>[11]</sup>使用Free-Surfer软件对18例CAE患儿皮层灰质体积进行分析,发现CAE患儿双侧额颞叶皮层灰质体积减少。本研究发现CAE组提取出的大部分纤维束出现FA值下降,MD值升高,与既往研究基本一致,表明CAE患儿存在脑内广泛白质损伤,这可能与CAE频繁出现全脑放电有关。同时,有意思的是,还发现差异最显著的部位在钩状束和弓形束等联结纤维。

钩状束在胼胝体前外侧,在额叶与颞叶的联络中起重要作用,与记忆、命名、语言等功能等密切相关<sup>[12]</sup>。弓形束位于外侧沟的后端,主要负责联络Wernicke区及Broca区两大语言中枢,与语言功能密切相关。既往有很多研究者通过对CAE患儿进行fMRI及脑磁图的研究,发现CAE的起源部位可能位于楔前叶及内侧前额叶<sup>[13-15]</sup>,额叶放电可通过钩状束及弓形束快速扩展至颞叶、岛叶等区域,进而导致全脑放电。钩状束及弓形束的走行较长,可快

速连接额叶、颞叶及岛叶等区域,在CAE的发生中可能起到了至关重要的连接作用,同时,钩状束及弓形束长期反复受癫痫异常放电的影响,导致纤维束发生损伤,影响额叶、颞叶及岛叶的正常连接,进而影响患儿的行为学、语言功能及认知功能等。本研究发现CAE患儿存在钩状束及弓形束的损伤,可能与此机制相关。这样也可以初步解释CAE患儿认知、行为、言语功能损害的可能病理机制。

综上所述,CAE患者发生了脑白质纤维束损伤,且以弓形束及钩状束损伤为著,提示CAE患儿出现认知功能损害的靶点主要位于弓形束及钩状束,这一结果为揭示CAE患儿认知功能损害提供了一定的结构基础。下一步将结合脑磁图与Bold-fMRI探索CAE的起源部位以及弓形束与钩状束的参与机制。

[参考文献]

[1] GARZON P, LEMELLE L, AUVIN S. Childhood absence epilepsy: an update [J]. Arch Pediatr, 2016, 23 (11) : 1176-1183

[2] VERROTTI A, D'ALONZO R, RINALDI V E, et al. Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis [J]. World J Pediatr, 2017, 13(2):106-111

- [3] YILDIZ-COKSAN S, ASLAN A, COKSAN S, et al. Cognitive profile and academic achievement of children with absence epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 95:95-99
- [4] 姜雯雯,王小珊. 儿童失神癫痫研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(5):781-785
- [5] YEATMAN J D, DOUGHERTY R F, MYALL N J, et al. Tract profiles of white matter properties: automating fiber-tract quantification[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e49790
- [6] 李卫萍,赵辉,张冰,等. 基于纤维束自动定量法对遗忘型认知障碍患者脑白质纤维完整性改变的诊断价值[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(3):172-177
- [7] CHENG D Z, YAN X X, CHEN Q, et al. Common and distinctive patterns of cognitive dysfunction in children with benign epilepsy syndromes[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 72:36-41
- [8] LIANG J S, LEE S P, PULLI B, et al. Microstructural changes in absence seizure children: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study[J]. *Pediatr Neonatol*, 2016, 57(4):318-325
- [9] QIU W C, GAO Y, WANG X S, et al. Structural abnormalities in childhood absence epilepsy: voxel-based analysis using diffusion tensor imaging[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10:483
- [10] DRENTHE G S, FONSECA WALD E L A, BACKES W H, et al. Lower myelin-water content of the frontal lobe in childhood absence epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(8):1689-1696
- [11] KIM E H, SHIM W H, LEE J S, et al. Altered structural network in newly onset childhood absence epilepsy[J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16(4):573-580
- [12] WEILLER C, REISERT M, PETO I, et al. The ventral pathway of the human brain: a continuous association tract system[J]. *Neuroimage*, 2021, 234:117977
- [13] MIAO A L, XIANG J, TANG L, et al. Using ictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) to localize seizure onset zones in childhood absence epilepsy: a MEG study[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 566:21-26
- [14] SZAFLARSKI J P, DIFRANCESCO M, HIRSCHAUER T, et al. Cortical and subcortical contributions to absence seizure onset examined with EEG/fMRI[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 18(4):404-413
- [15] CARENY P W, MASTERTON R A, HARVEY A S, et al. The core network in absence epilepsy. Differences in cortical and thalamic BOLD response[J]. *Neurology*, 2010, 75(10):904-911
- [收稿日期] 2021-05-23

(上接第1752页)

- the first two decades[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014;6(3):a008912
- [25] YARDEN Y, PINES G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(8):553-563
- [26] SIGISMUND S, AVANZATO D, LANZETTI L. Emerging functions of the EGFR in cancer[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(1):3-20
- [27] MENG Q, XIA Y. c-Jun, at the crossroad of the signaling network[J]. *Protein cell*, 2011, 2(11):889-898
- [28] SCHUMMER P, KUPHAL S, VARDIMON L, et al. Specific c-Jun target genes in malignant melanoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(5):486-497
- [29] ZHANG Y J, ZHANG M F, ZHOU H F, et al. Activation of c-Jun/JNK signaling predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(5):2699-2706
- [30] ROSKOSKI R JR. Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 94:9-25
- [31] NOBES C D, HALL A. Rho, rac, and cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia[J]. *Cell*, 1995, 81(1):53-62
- [32] MATOS P, SKAUG J, MARQUES B, et al. Small GTPase Rac1: structure, localization, and expression of the human gene[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 277(3):741-751
- [33] MARINKOVIĆ G, HEEMSKERK N, VAN BUUL J D, et al. The ins and outs of small GTPase rac1 in the vasculature[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 354(2):91-102
- [34] MALDONADO M D M, DHARMAWARDHANE S. Targeting rac and Cdc42 GTPases in cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(12):3101-3111
- [收稿日期] 2021-01-23