

非典型 RETT 综合征患儿 1 例的临床及罕见头颅核磁共振表现并文献复习

石真, 陈文雄

广州市妇女儿童医疗中心神经内科, 广东 广州 510000

关键词: RETT 综合征; MECP2 基因; 发育迟缓

中图分类号: R749.94 文献标识码: C 文章编号: 1008-6579(2024)06-0692-05 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0426

RETT 综合征(RETT syndrome, RTT, OMIM #312750)是一种罕见的进展性中枢神经系统遗传性疾病,甲基-CpG 结合蛋白 2(methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)基因为主要致病基因,此外,叉头框 G1(forkhead box G1, FOXP1)基因或细胞周期素依赖性激酶样 5(cyclin-dependent kinase-like 5, CKDL5)基因也是该疾病少见的致病基因^[1]。临床以全面发育落后、倒退、癫痫、自闭症样表现、刻板动作、手功能丧失、小头畸形和植物神经功能障碍为主要表现。头颅影像学多无特异性表现^[2]。受累患儿多为女性。少数 RTT 患儿在发生抽搐后出现意识障碍的表现,若患儿同时出现发热、呕吐、头痛等临床表现,伴头颅核磁共振(magnetic resonance image, MRI)异常信号,则需与脑炎等中枢神经系统感染性疾病相鉴别^[3]。本文总结本院确诊的 1 例非典型 RTT 患儿的临床及罕见头颅影像学表现,并对相关非典型的 RTT 文献进行复习,通过对该患儿诊治思路的回顾,以及针对临床及影像学的鉴别诊断,以提高临床工作中对该类疾病的认识和鉴别。

1 病例资料

第 1 次就诊:患儿,女,1 岁 11 月龄(2014 年 8 月 15 日)因“发育落后”就诊于中山三院附属岭南医院。患儿 6 月抬头,10 个月扶坐,1 岁 6 月主动伸手抓物,1 岁 3 月会无意识发“baba”音,就诊当时已会说“阿婆、外婆、走、去玩”,但叫名字无反应,目光对视差,有需求时只会站在原地哭闹,喜欢咬、扔、敲击东西,喜欢撕纸,有时会晃动左手,生气时会咬人或用力扯自己的头发。就诊当时患儿尚不会表达大小便,不会自己吃饭、穿脱衣服,会观看其他小朋友玩

耍,无抽搐,无倒退,精神、睡眠及胃纳可,体重增长无异常。患儿为 G2P1,40 周剖腹产(因头盆不称行剖腹产),无窒息抢救史,母孕期有妊娠期糖尿病,孕早期因“阴道流血”有保胎病史,服用药物治疗,具体不详。家族史无特殊。查体:神清,精神可,心肺腹查体无异常。行为观察:张口、流涎,尚不能独立行走,经常发听不懂的音,目光对视短,叫名字通常不理人,喜欢咬玩具。辅助检查:1 岁 11 月(2014 年 8 月 12 日)行脑电图:异常睡眠脑电图。听力诱发电位示右侧 V 波潜伏期延长,左侧 II、V 波潜伏期延长;双耳听阈均不高于 30dB。头颅 MRI 平扫(1.5T)示右侧丘脑及大脑脚中脑异常信号灶,考虑发育异常与脑炎鉴别。发育评估(23.9 月)粗大运动:发育龄 14.6 月,发育商 61,精细运动:发育龄 14.3 月,发育商 60;适应性:发育龄 11.5 月,发育商 48;语言:发育龄 11.5 月,发育商 48;个人与社会:发育龄 10.5 月,发育商 44。孤独症诊断观察量表(ADI-R):沟通 6 分,社会互动 13 分,游戏 4 分,刻板行为和局限兴趣 2 分。诊断:1)孤独症谱系障碍,重度;2)精神发育迟缓(全面性)。家长带患儿于医院或康复机构行康复训练治疗。

第 2 次就诊:1 岁 11 月(2014 年 8 月 20 日)因“自幼发育迟缓”于本院门诊就诊,考虑:1)孤独症谱系障碍,重度;2)遗传代谢病,待查。完善相关检查:血生化无异常,血浆氨基酸、酰基肉碱未见异常;尿有机酸分析示尿中见中量草酸,注意高草酸尿症或食物所致(第 3 次就诊前未复查)。2 岁(2014-9-22)(本院)头颅 MRI 平扫+增强(1.5T)(图 1A)示右侧背侧丘脑、右侧大脑脚及双侧小脑上脚异常信号,代谢性脑病、炎症损伤,待查。头颅 MRS 显示意双侧

基金项目:广州市科技计划(202102020748);广州市妇女儿童医疗中心博士启动基金(YIP-2019-028)

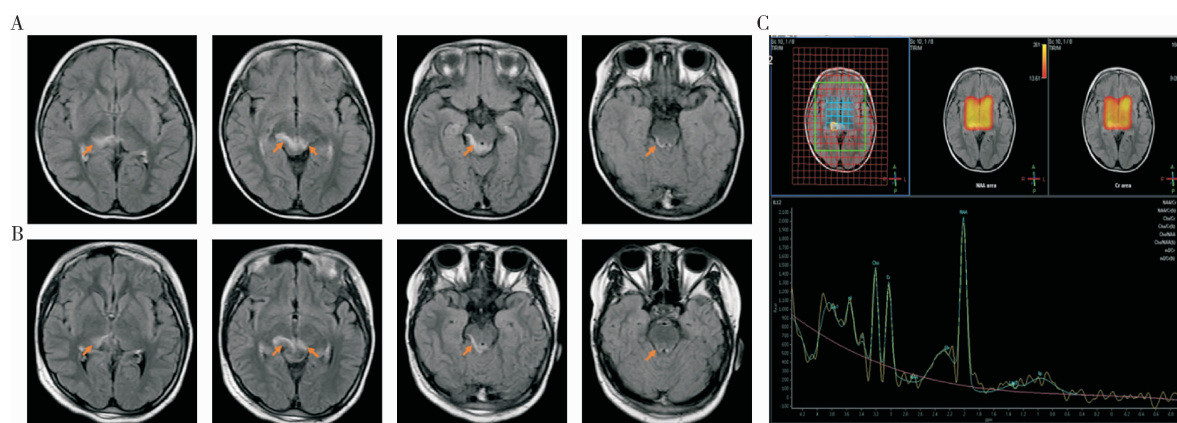
作者简介:石真(1990-),女,住院医师,博士研究生,主要研究方向为神经系统遗传性疾病。

通信作者:陈文雄, E-mail:gzchcw@126.com;chenwenxiong@gwcmc.org

丘脑背侧髓鞘脱失伴胶质增生考虑坏死性脑炎可能(图 1C)双侧背侧丘脑胆碱峰增高,提示髓鞘蜕变及胶质增生,乳酸峰未见异常,N-乙酰天门冬氨酸峰值未见明显异常,DWI 未见异常。完善线粒体脑肌病基因检测未发现致病性突变。

第 3 次就诊:7 岁 4 月(2020 年 1 月 22 日),因“自幼发育落后,反复抽搐 6 年”至本院神经内科门诊就诊。患儿 6 个月抬头,10 个月扶坐,1.5 岁主动伸手抓物,2 岁独坐,4 岁独走。就诊当时可独走 1 米,呈宽基底步态,牵单手上楼梯。语言理解和表达能力差,能认生熟人,1.5 岁会说“阿婆、我饿、走、去玩”,可理解部分并执行简单指令,眼神对视欠佳,仅与家长有些眼神交流,吞咽功能差,伴流涎。喜欢绞手。对疼痛不敏感。自 2 岁余开始出现抽搐发作,表现为先尖叫,后四肢屈曲抖动,呼之不应,持续约 5min 缓解,抽搐后精神疲倦入睡 30min 后清醒,约每半年发作 1 次,发作间期精神反应如常。4~5 岁时开始出现抽搐后入睡时间延长,约 6~8h,最长可达 24h,不能叫醒,可伴呕吐,醒后精神如常。冬季发作更频繁。体格检查:头围 48cm[$<-2s$],神志清,神情偏幼稚,走路宽基底步态,眼神不与人对视,不能与人交流,磨牙,流涎,搓手,双足可见通贯掌纹,脊柱右侧侧弯。心肺腹查体阴性。腱反射可引出,病理征阴性。诊断:1)癫痫,待查;2)发育指标延迟(RETTS 综合征,待查);处理:完善代谢生化、血气电解质分析、血浆氨基酸、酰基肉碱、尿液有机酸分析;复查脑电图及头颅 MRI,完善 *MeCP2* 基因检查。

后续就诊及治疗经过:患儿因“自幼发育落后,反复抽搐 6 年,加重 1 月余”于 7 岁 6 月(2020 年 3 月 19 日)再次至本院神经内科门诊就诊。患儿自 1 月前抽搐频繁发作,为抱拳样发作,每天数次,常伴呕吐,曾 3 次就诊于本院急诊,完善血浆氨基酸、酰基肉碱、尿液有机酸分析结果回报未见明显异常;2020 年 2 月 22 日复查头颅 MRI(3.0T)(图 1 B)示对比 2014-9-2 MRI 前片右侧丘脑背侧、大脑脚及双侧小脑上脚仍有异常信号,范围较前缩小。2020 年 3 月 16 日本院脑电图结果(图 2A)异常:背景活动慢,清醒期双侧额,中央,颞区多量局限性尖波,尖慢复合波,睡眠期增多。*MeCP2* 基因 c.916C>T(p. Arg306Cys)(图 3)。对患儿父母进行该位点验证,父母 *MeCP2* c.916C 均为野生型,初步诊断:RTT 综合征,癫痫。予丙戊酸钠 8mL 口服,2 次/d。7 岁 7 月(2020 年 4 月 2 日)复诊,患儿抽搐较前明显减少,睡眠较前增多。查丙戊酸钠血药浓度为 126 μ g/mL。2020 年 4 月 15 日,复查脑电图(图 2B)提示异常背景活动异常,基本节律较同龄儿慢,发作间期右侧中央顶颞区大量尖波尖慢波及慢波局限性发放。7 岁 11 月及 8 岁(2020 年 8 月及 9 月),家长因患儿服药后出现精神萎靡、喜低头等表现,自行停用丙戊酸钠,患儿每月发作 1~2 次,形式同前,每次持续 10~20s 后入睡。2021 年 6 月 29 日因患儿发作频繁,一周内 4 次,打雷受惊吓易发作,再次于本院门诊就诊,予左乙拉西坦 13mg/(kg·d)缓慢加量至 20mg/(kg·d),患儿抽搐发作频率较前减少。



注:A. 2 岁 1 月头颅 MRI(T2WI)示右侧背侧丘脑,右侧大脑脚及双侧小脑上脚异常信号,B. 8 岁 7 月龄头颅 MRI(T2WI)示右侧背侧丘脑,右侧大脑脚及双侧小脑上脚异常信号,C. 头颅 MRS 提示受累病灶区无乳酸峰升高。

图 1 不同年龄患儿头颅 MRI 及 MRS

Fig. 1 MRI of this patient at 2 years and 1 months old, 8 years and 7 months old, and MRS result of this patient



注: A. 异常脑电图(2020-3-16):背景活动慢,清醒期双侧额,中央,颞区多量局限性尖波,尖慢复合波,睡眠期增多。B. 用药后复查脑电图(2020-4-15):异常背景活动异常,基本节律较同龄儿慢,发作间期右侧中央顶颞区大量尖波尖慢波及慢波限局性发放。

图 2 丙戊酸钠使用 1 月后患儿脑电图变化情况

Fig. 2 Electroencephalogram alteration of the patient after using valproate for 1 month

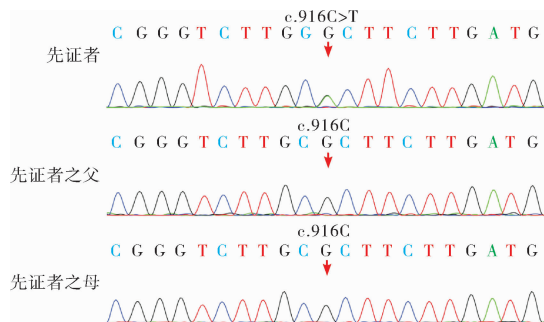


图 3 患儿家系 *MeCP2* c.916C 位点 Sanger 测序图

Fig. 3 Sanger sequencing of *MeCP2* c.916C in the pedigree

2 讨论

2.1 RETT 综合征的发病机制 RETT 综合征是一种神经系统发育障碍性疾病,是女性重度智力低下的常见原因之一,由 Rett 于 1996 年首次报道,女性发病率为 1/10 000~1/15 000^[1]。*MeCP2* 基因是 RTT 最主要的致病基因。*MeCP2* 通过特定结构域将核受体辅抑制因子 1/2(nuclear receptor corepressor 1/2, NCoR1/2)复合物锚定至 DNA 发挥作用^[4],维持异染色质冷凝状态^[5],AT-hook2 结构域也参与调节^[6]。此外,*MeCP2* 突变也影响表观遗传机制的调控^[7-8]。*MeCP2* 在成年小鼠脑组织,尤其在皮层、纹状体、丘脑、小脑和脑干中表达量较高^[9-10]。*MeCP2* 在维持神经元成熟、活动和可塑性中发挥作用^[11]。RTT 患儿大脑皮层,丘脑及基底节的胆碱能神经元信号减少^[12],基底节区胆碱乙酰转移酶活动减少显著^[13]。此外,*MeCP2* 突变与脂类代谢^[14]及初级纤毛发生^[15]相关。不同亚型 GABA 能神经元 *Mecp2* 敲除产生不同的神经系统

症状^[16]。

2.2 非典型 RTT 的临床特点 RTT 的临床表现多样,分为典型 RTT 以及非典型 RTT。其中,非典型 RTT 的患者具有部分典型 RTT 的临床特征,又可细分为:1)保留语言型非典型 RTT:病情轻,患者保留有一定的语言功能,可缓慢进步,主要为 *MECP* 突变,如 p. Arg133Cys 变异^[17];2)早发癫痫型非典型 RTT:由 *CDKL5* 突变所致,表现为生后 1 周~5 个月出现癫痫发作,有严重的智力运动发育落后,伴手刻板动作及手功能异常;3)先天性非典型 RTT:由 *FOXG1* 突变所致,患者在出生后 6 个月内发病。RTT 患儿头颅 MRI 通常无特异性改变。

2.3 RETT 综合征的鉴别诊断 临床上,该病例表现突出特点为女性,幼儿起病的发育落后,合并癫痫、孤独症样表现,需与女童常见的遗传性发育迟缓性疾病如 Angelman 综合征进行鉴别。Angelman 综合征患儿发育迟缓或智力障碍,运动或平衡障碍,多表现为共济失调、语言功能受损、癫痫发作、小头,患儿常有特征性独特行为,表现为不合时宜的快乐状态,经常大笑、微笑、兴奋或拍手等^[18]。行相应基因检测可明确遗传学诊断。

神经影像学上,针对该患儿头颅结构影像学表现 T2WI 丘脑的异常信号,需与以下丘脑受累的相关疾病进行鉴别:1)急性坏死性脑病 头颅 MRI 多表现为对称性多灶性脑损害,以双侧丘脑受累为主,脑干、外囊、壳核、尾状核、小脑、白质及颞叶、顶叶皮层等均可受累。2)神经系统感染性疾病 有极少数报道,RTT 患儿可发生脑炎等疾病^[3]。患儿无前驱感染病史,头颅 MRI 病灶长期存在,无新发病灶,故因就诊时需排除神经系统感染的可能性。3)遗传代

谢性疾病,如 Leigh 综合征^[19],头颅影像学表现为双侧对称性基底节、丘脑、脑干、小脑等灰质核团受累,异常信号,白质及视神经亦可受累;磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)见受累部位乳酸峰升高。该患儿血乳酸及头颅 MRS 检测未见乳酸峰升高的现象,故可排除。4)围生期损伤 该患儿出生史无异常,生后 3 月不能竖头,怀孕史提示孕母除孕早期有阴道流血史外,无其他不良孕产史。患儿头颅 MRI 所示的异常信号在排除线粒体疾病、亚急性坏死性脑病之后,不能除外隐匿的孕期损伤或其他遗传背景共同参与所致。

2.4 本病例的最终诊断及随访情况 患儿 3 月龄起病,起病年龄不是典型 RTT 的 6 月龄后起病,同时患儿 4 岁出现语言发育倒退,随后稳定,满足非典型 RTT 综合症的必需标准,同时符合非典型 RTT 的 3 个主要标准,6 条支持标准,故可临床诊断 RTT。患儿生化、血尿代谢筛查无明显异常,结合基因检测结果, *MeCP2* 基因 c.916C > T (p. Arg306Cys)变异,为已报道的致病突变,根据美国医学遗传学会指南变异致病性评级为 PS1+PS2+PP3,故患儿诊断为非典型 RTT,由 *MeCP2* 基因突变所致。该患儿在 2023 年 1 月因“新型冠状病毒感染、重症肺炎、癫痫持续状态、RETT 综合征”于本院 ICU 住院,治疗 26d 后成功撤离呼吸机,体温恢复正常,复查肺部影像病灶较前明显吸收,仍有局灶性发作 1~2 次/d,后再次发热,仍有咳嗽,复查感染指标上升,复查胸片提示病灶较前增多,考虑继发细菌感染,家属要求自动出院,随后患儿离世。

2.5 RETT 综合征相关神经影像学文献复习 复习 RTT 患者头颅影像学相关文献,发现 RTT 患者头颅 MRI 检查通常无特异性改变,部分病例报道脑容量减少^[20]、胼胝体发育不良^[21]、前脑发育异常^[22]等。脑容量减少主要是在大脑皮层、丘脑、黑质、基底神经节、杏仁核、小脑^[13]。目前无 RTT 患者累及丘脑及中脑等病例的报道。复习文献发现 *MeCP2* c.916C > T (p. Arg306Cys)为热点突变之一,其位于 TRD 的转录抑制区域^[23],有研究表明该位点突变后, *MeCP2* 失去了与 NCoR1/2 抑制因子复合物的相互作用致病^[24]。为进一步分析该位点的致病情况,对已报道的 *MeCP2* c.916C > T (p. Arg306Cys)突变 RTT 患者的临床表现进行回顾,发现来自不同种族不同家系携带 Arg306Cys 突变的患者,约 50% 患者其语言能力好于携带其他错义或无义突变患者,有更好的行走能力,出现倒退时间较晚,多发生

于 2 岁半之后^[23],因此表现为相对轻的表型,但非保留语言型非典型 RTT。本患儿与文献中已报道携带 Arg306Cys 突变的患儿临床表现一致。患儿的头颅影像学所见文献中并无类似报道,考虑可能存在遗传背景及母亲其孕期因素等共同作用导致,家长回顾孕产无异常,但拒绝行进一步的遗传学检查明确是否有其他基因共同参与疾病的发生。

综上文献复习和本例患儿的临床特点,携带 *MeCP2* c.916C > T 突变患儿具有相对较好的语言能力,可获得行走能力,倒退时间较晚的特点,部分非典型 RTT 患儿可有脑容量减少、胼胝体发育不良、前脑发育异常、小脑萎缩等影像学改变,极少数出现丘脑、大脑脚、小脑上脚的异常信号。在临床上,发育迟缓及孤独症表现需与 Angelman 综合征患儿进行鉴别,头颅影像学层面需与急性坏死性脑病、神经系统感染性疾病、Leigh 综合征等相鉴别。虽然,患儿已不幸去世,该患儿家庭再生育需行下一胎的产前诊断。

参考文献

- [1] Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: Revised diagnostic criteria and nomenclature[J]. Ann Neurol, 2010, 68(6): 944-950.
- [2] Peron A, Canevini MP, Ghelma F, et al. Phenotypes in adult patients with Rett syndrome: Results of a 13-year experience and insights into healthcare transition[J]. J Med Genet, 2020, 59(1): 39-45.
- [3] Wegener-Panzer A, Cleaveland R, Wendel EM, et al. Clinical and imaging features of children with autoimmune encephalitis and MOG antibodies[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020, 7(4): e731.
- [4] Ebert DH, Gabel HW, Robinson ND, et al. Activity-dependent phosphorylation of MeCP2 threonine 308 regulates interaction with NCoR[J]. Nature, 2013, 499(7458): 341-345.
- [5] Li CH, Coffey EL, Dall'Agnes A, et al. MeCP2 links heterochromatin condensates and neurodevelopmental disease[J]. Nature, 2020, 586(7829): 440-444.
- [6] Ito-Ishida A, Baker SA, Sillitoe RV, et al. MeCP2 levels regulate the 3D structure of heterochromatic foci in mouse neurons[J]. J Neurosci, 2020, 40(45): 8746-8766.
- [7] Lee W, Kim J, Yun JM, et al. MeCP2 regulates gene expression through recognition of H3K27me3[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3140.
- [8] Horvath PM, Piazza MK, Kavalali ET, et al. MeCP2 loss-of-function dysregulates microRNAs regionally and disrupts excitatory/ inhibitory synaptic transmission balance[J]. Hippocampus, 2022, 32(8): 610-623.
- [9] Pejhan S, Rastegar M. Role of DNA methyl-CpG-binding protein MeCP2 in Rett syndrome pathobiology and mechanism of disease[J]. Biomolecules, 2021, 11(1): 75.

- [10] Liyanage VRB, Olson CO, Zachariah RM, et al. DNA methylation contributes to the differential expression levels of *Mecp2* in male mice neurons and astrocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (8): 1845.
- [11] Li W. Excitation and inhibition imbalance in Rett syndrome [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 825063.
- [12] Golubiani G, Lagani V, Solomon R, et al. Metabolomic fingerprint of *Mecp2*-deficient mouse cortex: Evidence for a pronounced multi-faceted metabolic component in Rett syndrome[J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2494.
- [13] Wenk GL. Rett syndrome: Neurobiological changes underlying specific symptoms[J]. *Prog Neurobiol*, 1997, 51(4): 383-391.
- [14] Zlatić SA, Werner E, Surapaneni V, et al. Systemic metabolic and mitochondrial defects in Rett syndrome models[J]. *BioRxiv*, 2023; 2023. 04. 03. 535431.
- [15] Frasca A, Spiombi E, Palmieri M, et al. *MECP2* mutations affect ciliogenesis: A novel perspective for Rett syndrome and related disorders [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12 (6): e10270.
- [16] Morello N, Schina R, Pilotto F, et al. Loss of *Mecp2* causes atypical synaptic and molecular plasticity of parvalbumin-expressing interneurons reflecting Rett syndrome-like sensorimotor defects[J]. *eNeuro*, 2018, 5 (5): ENEURO, 0086-18. 2018.
- [17] Renieri A, Mari F, Mencarelli MA, et al. Diagnostic criteria for the Zappella variant of Rett syndrome (the preserved speech variant)[J]. *Brain Dev*, 2009, 31(3): 208-216.
- [18] Maranga C, Fernandes TG, Bekman E, et al. Angelman syndrome: A journey through the brain[J]. *FEBS J*, 2020, 287 (11): 2154-2175.
- [19] Stenton SL, Zou Y, Cheng H, et al. Leigh syndrome: A study of 209 patients at the Beijing Children's Hospital [J]. *Ann Neurol*, 2022, 91(4): 466-482.
- [20] Shiohama T, Levman J, Takahashi E. Surface-and voxel-based brain morphologic study in Rett and Rett-like syndrome with *MECP2* mutation [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2019, 73: 83-88.
- [21] Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, Artuso R, et al. Novel *FOXG1* mutations associated with the congenital variant of Rett syndrome[J]. *J Med Genet*, 2010, 47(1): 49-53.
- [22] Wong LC, Singh S, Wang HP, et al. *FOXG1*-related syndrome: From clinical to molecular genetics and pathogenic mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4176.
- [23] Kunert S, Linhard V, Weirich S, et al. The *MECP2*-TRD domain interacts with the DNMT3A-ADD domain at the H3-tail binding site[J]. *Protein Sci*, 2023, 32(1): e4542.
- [24] Szigety KM, Liu F, Yuan CY, et al. HDAC3 ensures step-wise epidermal stratification via NCoR/SMRT-reliant mechanisms independent of its histone deacetylase activity [J]. *Genes Dev*, 2020, 34(13-14): 973-988.

收稿日期: 2023-04-27 修回日期: 2023-06-25 本文编辑: 杨媛媛

(上接第 691 页)

- mary and middle school students and its association with negative emotions and social support in Henan Province[J]. *Chin J Sch Health*, 2020, 41(2): 201-204. (in Chinese)
- [8] 陈丹, 权治行, 艾梦瑶, 等. 青少年心理健康状况及影响因素[J]. *中国健康心理学杂志*, 2020, 28(9): 1402-1409.
- Chen D, Quan ZH, Ai MY, et al. Adolescent mental health and influencing factors[J]. *China Journal of Health Psychology*, 2020, 28(9): 1402-1409. (in Chinese)
- [9] 郑兴昕, 鲍萌. 系统化及专人负责制健康教育应用于青少年近视防控中的效果观察[J]. *中国社区医师*, 2022, 38(36): 138-140.
- Zheng XX, Bao M. Observation of application effect of systematic and dedicated personnel responsibility system health education on prevention and control of myopia in adolescents [J]. *Chinese Community Doctors*, 2022, 38(36): 138-140. (in Chinese)
- [10] 王营, 曹廷求, 高睿. 健康教育与青少年发展——兼论将健康融入教育政策[J]. *财经研究*, 2022, 48(11): 19-33.
- Wang Y, Cao TQ, Gao R. Health education and adolescent development: Also on integrating health into education policies[J]. *Journal of Finance and Economics*, 2022, 48(11): 19-33. (in Chinese)
- [11] Wu X, Zhuang L, Li W, et al. The influence of diet quality and dietary behavior on health-related quality of life in the general population of children and adolescents: A systematic review and meta-analysis[J]. *Qual Life Res*, 2019, 28 (8): 1989-2015.
- [12] Santoso CMA, Bramantoro T, Nguyen MC, et al. Lifestyle and psychosocial correlates of oral hygiene practice among Indonesian adolescents[J]. *Eur J Oral Sci*, 2021, 129 (1): e12707.
- [13] 王浩, 李娜, 关云琦, 等. 浙江省中学生睡眠不足流行特征及其影响因素研究[J]. *疾病监测*, 2023, 38(5): 616-621.
- Wang H, Li N, Guan YQ, et al. Epidemiological characteristics of insufficient sleep and influencing factors in middle and high school students in Zhejiang [J]. *Disease Surveillance*, 2023, 38(5): 616-621. (in Chinese)
- [14] Dong X, Ding M, Chen W, et al. Relationship between smoking, physical activity, screen time, and quality of life among adolescents[J]. *Int J Env Res Pub Heal*, 2020, 17(21): 8043.
- [15] 陆亿娴, 余晶晶, 刘红, 等. 知信行健康教育模式对乳腺癌患者术后的应用效果研究[J]. *中华全科医学*, 2021, 19 (11): 1901-1904.
- Lu YX, Yu JJ, Liu H, et al. Clinical application effect of the health education model of knowledge, attitude, belief and practice on postoperative breast cancer patients [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2021, 19(11): 1901-1904. (in Chinese)

收稿日期: 2024-01-12 修回日期: 2024-03-29 本文编辑: 王悦