

• 诊治分析 •

儿童期心理虐待与白介素 10 基因启动子区甲基化在青少年攻击行为中的交互作用

钱秀莲, 方璐, 谭素仙, 胡欣竹

【关键词】 心理虐待; 白介素 10; 攻击行为; 儿童期; 青少年; 甲基化; 交互作用

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.025

【中图分类号】 R749 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0507-04

青少年攻击性行为不仅给受害者带来直接的伤害, 同时也对加害者自身产生长期且深远的负面影响^[1]。儿童虐待是指对儿童身心健康造成潜在或实际伤害的一切形式的虐待, 不仅会对早期发育阶段的大脑造成损伤, 还会明显增加成年后出现行为、躯体及精神卫生问题的风险^[2]。有研究表明, 儿童期心理虐待为青少年产生攻击性行为的重要风险因素^[3]。白介素-10(interleukin 10, IL-10)是细胞因子家族的创始成员, 在自身免疫性疾病、炎症性疾病和癌症中具有至关重要的作用^[4]。此外有研究表明, IL-10 DNA 甲基化水平与青少年心理症状间存在密切的联系^[5]。因此, 本研究针对儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化在青少年攻击行为中的交互作用进行分析, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选择 2021 年 9 月至 2023 年 9 月于衢州市第三医院接受治疗的具有攻击行为的 96 例青少年情绪障碍患者为观察组, 年龄 11 ~ 19 岁, 平均(15.7±4.4)岁。纳入标准: 符合 ICD-10 中青少年情绪障碍的诊断标准(包括抑郁、焦虑、品行障碍及对立违抗等); 经攻击行为量表筛选, 明确具有攻击行为^[6]。排除标准: 存在严重躯体疾病或脑器质性疾病者, 不配合检查无法有效完成测验者。另选 96 例同期于本院进行体检的健康青少年为对照组。本研究获得衢州市第三医院伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基本资料收集 收集研究对象年龄、性别、精神疾病家族史、父母亲文化程度、家庭类型、家庭经济状况、独生子女情况、使用网络频率、居住地社会风气等。实验室指标包括 IL-10 基因表达水平, 血清 IL-10 水平和 IL-10 DNA 甲基化状态。

1.2.2 攻击行为评估 采用攻击行为量表评估研究对象的攻击行为情况, 该量表采用 5 级评分制, 即用 0 ~ 4 分进行评定, 且为各类行为设定相应的加权系数, 量表的总分即为所有加权分数之和。若总分 ≥ 4 分, 则表明具有攻击行为倾向; 反之, 则表明无攻击行为倾向。

1.2.3 心理虐待评估 通过儿童心理虐待量表(child psychological maltreatment scale, CPMS)^[7]了解研究对象儿童期是否经历了恐吓、忽视、贬损、干涉和纵容等不同类型的心理虐待, 以评估其心理虐待情况。每个问题采用 5 点计分, 分数越高, 表示个体感受到的心理虐待程度越严重。当量表的总平均得分 ≥ 1 时, 可以判断为存在心理虐待; 而当各个维度的平均得分 ≥ 1 时, 可以认为该维度存在阳性结果。该量表内部一致性系数为 0.62, 分半信度系数为 0.53, 对青少年群体具有一定的适用性。

1.2.4 实验室指标检测 采集研究对象静脉血 5 ml, EDTA 抗凝, 通过 Ficoll 密度梯度离心获得外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)和血清, 采用快速基因组 DNA 提取法研究基因组 DNA 样本。用 TRIzol 从 PBMCs 中提取总 RNA, 然后使用逆转录试剂盒进行逆转录, 并测定总 RNA 的纯度和浓度。采用多重聚合酶链式反应(PCR)扩增目的基因。引物序列如下, F: 5'-CCTAGGTCAC-AGTGACGTGG-3', R: 5'-GGTGAGCACTACCTG-

作者单位: 324000 浙江省衢州, 衢州市第三医院

通信作者: 钱秀莲, Email: 18905707774@163.com

ACTAGC-3'。采用实时荧光定量 PCR 检测 IL-10 基因表达水平, 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测青少年血清 IL-10 水平, 超级甲基化 DNA 免疫共沉淀试剂盒检测 IL-10 DNA 甲基化状态。

1.3 统计方法 使用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数±标准差表示, 两组比较采用 *t* 检验; 计数资料用百分比表示, 组间比较用 χ^2 检验。将儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化这两个变量之间的交互作用纳入模型中, 通过乘积项的方法来评价相乘交互作用。当 $OR > 1$ 且 95%CI 的上限下限均 > 1 时, 认为存在儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化之间的正向相乘交互作用。在对相加交互模型进行分析时, 将儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化的交互项纳入 Logistic 回归模型中, 通过计算得到相对超危险度比 (*RERI*)、归因比 (*AP*) 和交互作用指数 (*SI*) 的估计值及 95%CI。如果 *RERI* 和 *AP* 的置信区间不包含 0, *SI* 的置信区间不包含 1, 则认为存在相加交互作用。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较 两组 CPMS 评分、精神疾病家族史、父母亲文化程度、家庭类型、家庭经济状况、使用网络频率、居住地社会风气等差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 IL-10 基因表达、血清含量及甲基化水平比较 观察组 IL-10 基因表达、血清 IL-10 水平均低于对照组, IL-10 基因甲基化水平高于对照组 (均 $P < 0.05$), 见表 2。

2.3 儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化对青少年攻击行为的影响 以青少年攻击行为作为因变量 (有=1, 无=0), CPMS 评分 (≥ 1 分=1, < 1 分=0)、IL-10 基因启动子区甲基化水平 (≥ 0.7 =1, < 0.7 =0) 为自变量, 建立多因素 Logistic 回归模型。在控制精神疾病家族史、父母亲文化程度、家庭类型、家庭经济状况、使用网络频率、居住地社会风气等因素后, 得到青少年攻击行为的危险因素之一是儿童时期心理虐待, OR 为 1.41 (1.05 ~ 1.97); 青少年攻击行为的危险因素之二是 IL-10 基因启动子区甲基

化, OR 为 4.72 (4.02 ~ 5.31), 见表 3。

2.4 儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化的交互作用与青少年攻击行为的关联 控制关键混杂因素后建立 Logistic 回归模型, 模型 1 将儿童期心理虐待和 IL-10 基因启动子区甲基化纳入乘积项建立模型, 模型结果显示儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化对青少年攻击行为具有正向相乘交互作用 ($P < 0.05$); 模型 2 分析儿童期心理虐待和 IL-10 基因启动子区甲基化相加交互作用与青少年攻击行为相关行为的关联, 模型结果显示, 儿童期心理虐待与 IL-10 启动子区甲基化对少年攻击行为均具有相加交互作用 *RERI* (95%CI) 为 1.10 (0.20 ~ 2.20); *AP* (95%CI) 为 0.13 (0.03 ~ 0.25), *SI* (95%CI) 为 1.18 (1.02 ~ 1.38), 见表 4。

3 讨论

DNA 甲基化修饰在调控 IL-10 基因的表达中发挥着重要的作用^[5]。有研究表明^[8], 人 IL-10 启动子的甲基化状态与 IL-10 的转录活性密切相关。此外, IL-10 甲基化修饰水平与多种疾病紧密相关^[8-9]。

本研究结果表明, 具有攻击行为的青少年 CPMS 评分、IL-10 基因甲基化水平高于对照组, IL-10 基因表达、血清 IL-10 水平低于对照组 (均 $P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, CPMS 评分 ≥ 1 分, IL-10 启动子区甲基化 ≥ 0.7 是青少年攻击行为的危险因素。并且儿童期心理虐待和 IL-10 基因启动子区甲基化对青少年攻击行为存在相加交互作用和相乘交互作用。目前关于儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化在青少年攻击行为中所扮演的角色少有相关报道, 这是因为儿童期心理虐待难以进行量化, 也因为很少有研究将心理问题与细胞因子的表达相关联。儿童时期的心理虐待可能对未成年心理健康有至关重要的影响, 当情绪不能够得到很好的释放或者舒缓, 长时间压抑, 可能导致恶性事件的发生, 最终产生攻击行为; 同时长时间的恶性情绪还可能会影响未成年大脑及各个系统的发育, 即使人的成长发育在一定程度上由基因控制, 但也受环境因素的影响, 尤其是早期敏感阶段的经历, 这可能是具有攻击性行为的青少年 IL-10 表达水平低, 甲基化水平高的原因。

综上所述, 儿童期心理虐待和 IL-10 基因启动子

表1 两组基本资料比较

指标	观察组(n=96)	对照组(n=96)	$\chi^2(t)$ 值	P值
年龄(岁)	15.6±4.2	15.7±4.9	(0.17)	> 0.05
性别[例(%)]			0.52	> 0.05
男	47(48.96)	52(54.17)		
女	49(51.04)	44(45.83)		
儿童心理虐待量化评分(分)	1.36±0.35	0.52±0.13	(22.04)	< 0.05
精神疾病家族史[例(%)]	13(13.54)	5(5.21)	3.92	< 0.05
父亲文化程度[例(%)]			9.96	< 0.05
小学及以下	30(31.25)	12(12.50)		
初中	21(21.88)	25(26.04)		
高中或中专	25(26.04)	32(33.33)		
大学或大专及以上	20(20.83)	27(28.13)		
母亲文化程度[例(%)]			16.61	< 0.05
小学及以下	45(46.88)	19(19.79)		
初中	20(20.83)	26(27.08)		
高中或中专	16(16.67)	30(31.25)		
大学或大专及以上	15(15.63)	21(21.88)		
家庭类型[例(%)]			9.71	< 0.05
双亲家庭	26(27.08)	45(46.88)		
单亲家庭	24(25.00)	12(12.50)		
重组家庭	26(27.08)	23(23.96)		
隔代家庭	20(20.83)	16(16.67)		
家庭经济状况[例(%)]			29.84	< 0.05
很富裕	35(36.46)	13(13.54)		
富裕	19(19.79)	26(27.08)		
一般	12(12.50)	40(41.67)		
贫穷	30(31.25)	17(17.71)		
独生子女[例(%)]	39(40.63)	52(54.17)	3.53	> 0.05
使用网络频率[例(%)]			37.92	< 0.05
从不	8(8.33)	42(43.75)		
偶尔	26(27.08)	28(29.17)		
经常	62(64.58)	26(27.08)		
居住地社会风气[例(%)]			13.46	< 0.05
较好	25(26.04)	46(47.92)		
一般	42(43.75)	38(39.58)		
差	29(30.21)	12(12.50)		

表2 两组 IL-10 基因表达、血清含量及甲基化水平比较

组别	IL-10 基因 表达倍数	血清 IL-10 水平 (pg/ml)	IL-10 甲基化 表达水平
观察组(n=96)	1.31±0.12	32.19±8.76	0.78±0.08
对照组(n=96)	1.72±0.28	69.53±9.25	0.62±0.09
t 值	13.19	28.72	13.02
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:IL-10 为白介素-10

区甲基化是青少年攻击行为的危险因素,两者联合作用时可显著增加青少年攻击行为的发生。本研究还存在一些不足,如样本数量较少,对研究的可靠性和稳定性产生一定的影响;其次,本研究未完全纳入青少年攻击行为受影响因素。对此在未来研究中将

表3 儿童期心理虐待与 IL-10 基因启动子区甲基化对青少年攻击行为的影响分析

变量	β 值	OR 值	95% CI
儿童期心理虐待 ≥ 1 分	0.34	1.41	1.05 ~ 1.97
IL-10 启动子区甲基化 ≥ 0.7	1.55	4.72	4.02 ~ 5.31

注:IL-10 为白介素-10

扩大样本进一步证实。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] MASUD H, AHMAD M S, CHO K W, et al. Parenting styles and aggression among young adolescents: A systematic review of literature[J]. Community Ment Health J, 2019,55(6):1015-1030.
- [2] KOZYBSKA M, GIEZEK M, ZABIELSKA P, et al. Co-occur-

表4 儿童期心理虐待与IL-10基因启动子区甲基化与青少年攻击行为的关联

模型	变量	β 值	OR 值	95%CI	
模型 1	儿童期心理虐待×IL-10 启动子区甲基化				
	< 1分×< 0.7		1		
	≥1分×≥0.7	1.82	6.18	5.12 ~ 7.35	
模型 2	儿童期心理虐待	IL-10 启动子区甲基化			
	< 1分	< 0.7	1		
		≥0.7	1.93	6.92	5.53 ~ 8.01
	≥1分	< 0.7	0.26	1.29	1.03 ~ 2.51
		≥0.7	2.12	8.31	7.75 ~ 9.21

注:IL-10 为白介素-10

rence of adult abuse and child abuse: Analysis of the phenomenon[J]. J Inj Violence Res,2022,14(1):21-31.

[3] BALDWIN J R, WANG B, KARWATOWSKA L, et al. Childhood maltreatment and mental health problems: A systematic review and meta-analysis of quasi-experimental studies[J]. Am J Psychiatry, 2023,180(2):117-126.

[4] 黄莉,鲁利群,黄鸿.白细胞介素-1受体拮抗剂在新生儿呼吸窘迫综合征血浆中的表达及临床意义[J].成都医学院学报,2020,15(4):457-460.

[5] SARAIVA M, VIEIRA P, O'GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10[J]. J Exp Med,2020,217(1):e20190418.

[6] LIU B, YANG Y, GENG J, et al. Harsh parenting and children's

aggressive behavior: A moderated mediation model[J]. Int J Environ Res Public Health,2022,19(4):2403.

[7] SUN X. Child maltreatment and quality of life among urban Chinese children[J]. J Interpers Violence, 2021, 36(23/24):NP13077-NP13093.

[8] NAGATA K, NISHIYAMA C. IL-10 in mast cell-mediated immune responses: Anti-inflammatory and proinflammatory roles[J].Int J Mol Sci, 2021,22(9):4972.

[9] WIDODO S S, DINEVSKA M, FURST L M, et al. IL-10 in glioma[J]. Br J Cancer, 2021,125(11):1466-1476.

收稿日期:2023-12-12

(本文编辑:孙海儿)

分子分型联合磷酸酶及张力蛋白同源基因检测对子宫内膜癌患者预后评估的价值

赵小清,张星光,马建婷,张生枝,傅家欣

【关键词】 子宫内膜癌;分子分型;PTEN;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.026

【中图分类号】 R737.33;R711.74 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0510-04

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是我国第二常见的妇科恶性肿瘤,占妇科恶性肿瘤的20%~30%,近20年来的发病率更是持续上升,且日趋年轻化^[1]. EC的分类一直以组织病理学形态特征为主,异质性大,可重复性差,不利于精准指导患者的

预后预测及治疗选择.近十年来,全球开展了大量关于EC分子分型的回顾性研究,肯定其对EC患者预后预测及治疗的指导价值^[2-4].但是分子分型中的4个亚组其实还不足以满足精准医疗的要求,同一亚型患者也会表现出不同的预后及不同治疗的敏感性,或许新基因位点的加入能更精准指导临床诊疗.

磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)位于染色体10q23.31,为经典的肿瘤抑制基因,在许多肿瘤中发生高频率突变^[5].有研究发现,PTEN是EC患者

基金项目:宁波市科技计划项目(2021J027);浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY1620)

作者单位: 315400 浙江省余姚,余姚市人民医院

通信作者: 张星光,Email:865171439@qq.com