

# 口服干扰素-α 延缓 NOD 小鼠 1 型糖尿病发生

山西省供销学校 卫生所(030031) 李晓岚  
山西医科大学第一医院 兰丽珍

**【摘要】** 目的 研究干扰素(IFN)-α对 NOD 小鼠 1 型糖尿病的预防作用。方法 6 周龄 NOD 雌鼠 1 周 3 次灌胃 IFN-α100 U, 共 32 周, 观测胰岛炎和糖尿病发病。结果 IFN-α能明显降低 NOD 小鼠糖尿病的发生和胰岛炎的严重程度。结论 口服 IFN-α能预防 NOD 鼠糖尿病。  
**【关键词】** 干扰素-α 1 型糖尿病; NOD 小鼠

**Oral use of interferon-α delays the onset of type 1 diabetes mellitus in nonobese diabetic mice** LI Xiaolan\*, LAN Lizhen.\* Shanxi School of Supply and Marketing Health Centre, Taiyuan 030031, China

**【Abstract】 Objective** To study the effect of IFN-αon delaying the onset of type 1 diabetes in NOD mice. **Method** Female NOD mice 6 weeks old, were administered IFN-α100 U three times a week via gavage for 6 to 38 weeks. **Results** Administering IFN-αto female NOD mice could significantly suppress their diabetes and insulinitis. **Conclusion** Oral use of IFN-αcan prevent the NOD mice from suffering diabetes. **【Key words】** Interferon-α Type 1 diabetes; Nonobese diabetic mice

1 型糖尿病是 T 淋巴细胞介导的胰岛 β 细胞特异性自身突发性疾病<sup>[1]</sup>, 一旦患病, 必须终身依赖注射胰岛素。因此对 1 型糖尿病, 理想的方法是采取预防措施, 以防止、减少或延缓疾病的发生。NOD(nonobese diabetic)小鼠是人类 1 型糖尿病的模式鼠。以前在自身突发性疾病的研究表明<sup>[2-4]</sup>口服干扰素(IFN)-α与大剂量注射同样是安全和有效的。本实验观察口服 IFN-α对 NOD 小鼠 1 型糖尿病的影响, 以期寻找一种有效的糖尿病干预方式, 为 1 型糖尿病的 级预防提供科学的实验依据。

最近报道口服 IFN-α与大剂量注射是同样安全的。由于大剂量注射常伴随着很多副作用, 如食欲减退、疲乏、发热而使其应用受到限制。现在许多疾病的动物模型研究中指出, 口服给予 IFN-α同样是安全和有效的。这样, 口服 IFN-α也可以应用在自身免疫疾病的治疗中。

## 1 材料与方法

- 1.1 实验动物: NOD/Lt 小鼠购自中国医学科学院实验动物研究所, 自由进食进水。NOD 雌鼠群落在 30 周龄时糖尿病发病率为 60% ~ 80%, 40 周龄时可达 90%, 只有雌性入选本实验。
- 1.2 试剂与仪器: 小鼠 INF-α(日本), 用 PBS 配成浓度为每 200 μL 100 U; 血糖试纸(美国强生), 尿糖试纸(桂林中辉生物技术有限公司), 血糖仪(美国强生)。
- 1.3 实验方法: 6 周龄未发病雌性 NOD 鼠 24 只, 随机分为 2 组, 1 组给予 IFN-α 每 200 μL 100 U, 2 组注射等量

PBS, 每周 3 次, 用 1 mL 注射器配不锈钢球形针灌胃, 所有小鼠治疗 6 ~ 38 周结束。

1.4 糖尿病的检测: 各组动物每周检测非空腹尿糖 2 次, 尿糖阳性者断尾取血, 血糖仪测血糖, 血糖连续 2 次 > 1.1 mmol/L, 诊断为糖尿病。

1.5 胰岛病理学观察: 断颈处死小鼠, 分离胰腺, 10% 中性甲醛固定 8 ~ 12 h, 石蜡包埋, 5 μm 厚切片, HE 染色光镜观察, 每只小鼠的胰腺从四个不同层次随机观察 10 个胰岛, 并进行胰岛炎分级计数<sup>[5]</sup>。0 组(0 分): 胰岛完整, 没有淋巴细胞浸润; 1 级(1 分): 单个核细胞浸润胰岛的周边或 < 25% 的胰岛面积受累; 2 级(2 分): 26% ~ 50% 胰岛面积受累; 3 级(3 分): 大于 50% 胰岛面积受累。按上述标准计算胰岛炎严重程度积分。

1.6 统计学处理: 实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 对实验结果直接或变量变换后进行 *t* 或 *χ*<sup>2</sup> 检验, 两率的比较四格表确切概率法, 胰岛炎用 Wilcoxon 联合检验法, *P* < 0.05 有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 口服 IFN-α对 NOD 小鼠糖尿病发病率的影响: 见表 1。PBS 对照组 12 只 NOD 鼠中有 8 只患糖尿病, 其发病率为 67%, 而口服 INF-α处理组 12 只有 3 只发病, 发病率为 25%, 与对照组相比差异有显著性(*P* < 0.05)。

表 1 IFN-α组与 PBS 组糖尿病发病率的比较

组别	发病率	未发病数	合计	发病率(%)
1 组(IFN-α)	3	9	12	25
2 组(PBS)	8	4	12	67
合计	11	13	24	46

2.2 IFN-α对 NOD 鼠平均血糖值的影响: 见第 306 页表 2。IFN-α和 PBS 组平均血糖值 5 周龄时分别为 4.66

mmol/L 和 4.81 mmol/L, 两组相比差异无显著性, 38 周龄时 IFN- $\alpha$  组血糖值增为 6.72 mmol/L, 而 PBS 组增为 11.70 mmol/L, 后者增加比前者明显 ( $P < 0.05$ ), 表明 IFN- $\alpha$  能降低 NOD 小鼠平均血糖值, 但与 5 周龄相比仍有所增高。

表 2 5 周和 38 周时两组血糖值的比较( $\bar{x} \pm s$ ) mmol/L

组别	血糖	
	5 周龄	38 周龄
1 组 (IFN- $\alpha$ )	4.7 $\pm$ 0.8	7 $\pm$ 5
2 组 (PBS)	4.8 $\pm$ 0.8	12 $\pm$ 7 <sup>1)</sup>

1) 与 IFN- $\alpha$  (38 周) 相比  $P < 0.05$ ; 与 PBS 组 (5 周) 相比  $P < 0.01$ 。

2.3 IFN- $\alpha$  对胰岛炎的影响: 见表 3。IFN- $\alpha$  处理组和 PBS 对照组呈现不同的胰岛炎状况, 两组共观察 120 个胰岛, 在不同等级的胰岛个数不同, PBS 组胰岛多分布于 2 级和 3 级, 而 IFN- $\alpha$  处理组多属于 0 级和 1 级, 总积分值 PBS 组为 232, 而 IFN- $\alpha$  组为 118, 后者明显低于前者, 两组比较差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。从结构上看, PBS 组多数胰岛结构被破坏, 单个核细胞浸润明显, 胰岛细胞稀疏, 而 IFN- $\alpha$  组尽管有淋巴细胞浸润, 但胰岛结构仍保持完好。可见 IFN- $\alpha$  在一定程度上可减少单个核细胞浸润胰岛, 保护胰岛细胞免受破坏。

表 3 口服 IFN- $\alpha$  对 NOD 鼠胰岛炎的影响

胰岛浸润范围	评分	胰岛受累数目	
		IFN- $\alpha$	PBS
0	0	36	10
1% ~ 25%	1	57	27
26% ~ 50%	2	20	45
> 50%	3	7	38
合 计		118	232

3 讨 论

本实验用口服 IFN- $\alpha$  处理 NOD 鼠, 与 PBS 对照组相比平均血糖值和糖尿病发病率明显降低, 表明 IFN- $\alpha$  能阻止 NOD 鼠糖尿病的发生。

NOD 鼠在其发展为 1 型糖尿病之前有一段时期胰岛出现许多炎性细胞浸润胰岛即胰岛炎状态, 此期为 1 型糖尿病即将出现的信号, 也是进行免疫干预防止其发展为 1 型糖尿病的良好时机。若此胰

岛炎性细胞浸润和胰岛  $\beta$  细胞破坏逐渐加重, 达到一定程度时 NOD 鼠就表现为糖尿病, 所以胰岛炎的严重程度与 1 型糖尿病是否发生或其轻与重直接相关。实验中, PBS 对照组胰岛多数为 2 级或 3 级, 病理切片显示炎性细胞浸润和胰岛结构的破坏明显, 残余胰岛  $\beta$  细胞所剩无几; 而 IFN- $\alpha$  处理组胰岛多属于 0 级或 1 级, 且炎性细胞浸润多以胰岛周边为主, 胰岛结构尚存,  $\beta$  细胞清晰可见。从所分析的胰岛分布状况及结构, 可知 IFN- $\alpha$  有明显减轻胰岛炎程度的作用, 这与实验中其降低 NOD 鼠糖尿病发病率及平均血糖值的效果是一致的。因此, 如能在其发病之前, 即进行干预治疗, 预防糖尿病的发生, 无疑具有重大意义。

目前, 口服 IFN- $\alpha$  的具体机制还不清楚, 因此有必要进一步弄清其机制, 这将为人类 1 型糖尿病干预的研究提供理论依据。

参 考 文 献

1 王玲. 免疫细胞及其因子在胰岛素依赖型糖尿病致病机制的研究进展. 国外医学免疫学分册, 1997, 20(4): 190-192.

2 Brod SA, Kerman RH, Nelson LD, et al. Ingested IFN- $\alpha$  has biological effects in humans with relapsing-remitting multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 1997, 3(1): 1-7.

3 Brod SA, Khan M. Oral administration of IFN- $\alpha$  is superior to subcutaneous administration of IFN- $\alpha$  in the suppression of chronic relapsing experimental and autoimmune encephalomyelitis. J Autoimmun, 1996, 9(1): 11-20.

4 Nelson PA, Akselband Y, Dearborn SM, et al. Effect of oral beta interferon on subsequent immune responsiveness. Ann New York Acad Sci, 1996, 778: 145-155.

5 张志利, Harry M, Georgiou E, et al. NOD 鼠胸腺及外周淋巴细胞亚群变化与年龄关系. 中华微生物学和免疫学杂志, 1994, 14(4): 272-276.

(收稿日期: 2001-03-12)

作者简介: 李晓岚, 女, 1969 年 3 月生, 医师, 山西省供销学校, 030031

欢 迎 投 稿      欢 迎 订 阅