

倍半氧化羧乙基锗诱生小鼠和人体内干扰素的作用

卫生部食品卫生监督检验所 研究生: 梁向红 导师: 戴寅、徐晋康

摘要 本实验研究了倍半氧化羧乙基锗(Ge—132)诱生体内干扰素的作用。小鼠体内诱生实验结果表明, 最低有效剂量为12.5mg/kg, 适宜剂量为200~400mg/kg; 人体实验在所用剂量范围内呈现剂量效应关系。根据Ge—132诱生的干扰素对热和酸处理的敏感性, 初步确定为r型干扰素。

关键词 倍半氧化羧乙基锗 干扰素

倍半氧化羧乙基锗(简称Ge—132)是日本首先人工合成的低分子化合物¹, 毒性低²⁻⁵、具有多种生物活性⁶⁻⁹, 能够诱生干扰素, 促进机体免疫功能, 从而发挥抗肿瘤、抗病毒效应¹⁰⁻¹³。本文报道我国合成的Ge—132在小鼠和人体内诱生干扰素的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 Ge—132: 广州军区后勤部药检所提供。水溶液用NaOH调节PH至7.2-4℃冰箱保存。

1.1.2 实验动物: C₅₇BL/6j雄性小鼠, 6-8周龄, 中国医学科学院实验动物研究所动物中心提供。

1.1.3 水泡性口炎病毒(svs), indinana株, 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室赠。svs用鸡胚纤维母细胞传代, TCID₅₀为10⁻⁵ (TCID₅₀指能使50%细胞出现细胞病变效应的最高病毒稀释度)。

1.1.4 鼠L—细胞(L929B): 中国医学科学院医药生物技术研究所病毒室赠。

1.1.5 人Wish细胞: 中国预防医学科学院病毒研究所赠。

1.1.6 小鼠干扰素标准品: 中国军事医学科学院微生物与流行病学研究所制品。

1.1.7 人干扰素标准品: 中国药物生物制品检定所制品。

1.2 方法

1.2.1 小鼠体内诱生干扰素试验: 微量细胞病变抑制观察法¹³。

给受试物方案:

1.2.1.1 一次给予: 小鼠一次灌胃不同剂量的Ge—132, 对照组灌蒸馏水。在灌胃后2、6、12、18、24、36、48和72小时摘眼球取血, 分离血清, 置-20℃冰箱保存。

1.2.1.2 多次给予: 每日一次, 连续14天, 在最后一次灌胃后24小时, 摘眼球取血, 制备血清。

1.2.2 人体体内诱生干扰素试验: 微量细胞病变抑制观察法。¹³

检测对象: 12名健康志愿者, 近期内均无上呼吸道感染。男10人, 女2人, 年龄24~30岁。实验者随机分成4个剂量组, 自身作对照。口服不同剂量Ge—132后30小时, 采血并分离血清, 置-20℃冰箱保存。

2 结果

2.1 诱生小鼠血清干扰素作用

2.1.1 血清干扰素水平

一次给予Ge—132诱生干扰素滴度的时间变化见图1。给予Ge—132后18小时, 血清干扰素滴度明显上升, 24~36小时达到高峰值, 随后下降, 各剂量组的血清干扰素滴度随时间的变化趋势基本相似。

在给Ge—132后24小时, 观察Ge—132剂量与干扰素滴度的关系, 如图2所示, 12.5m

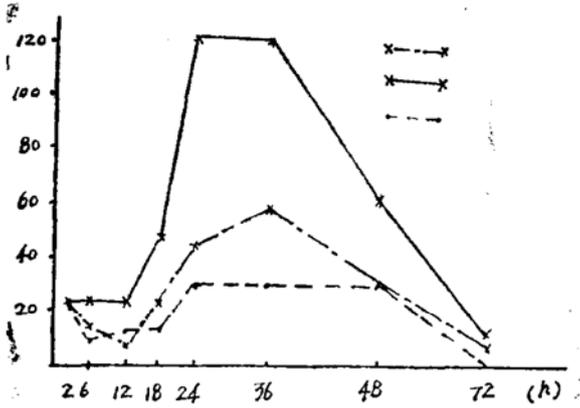


图 1 一次给予Ge-132诱生小鼠血清IFN的滴度变化

200mg/kg组的干扰素滴度明显高于对照组，400mg/kg、800mg/kg组诱生作用较强，干扰素滴度为120u/ml，200mg/kg组的作用降低。连续14天给Ge-132，各剂量组诱生血清干扰素水平低于一次给Ge-132，以200mg/kg和400mg/kg组为例，干扰素滴度分别为94.0u/ml和90.0u/ml。

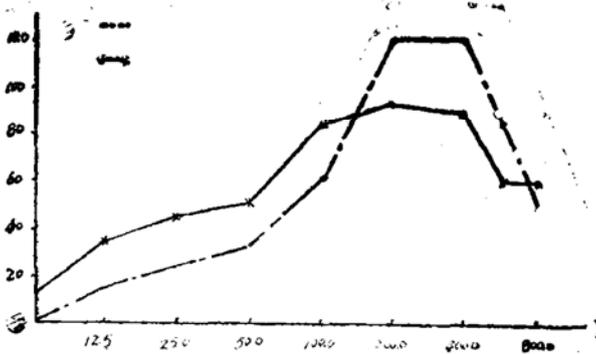


图 2 不同Ge-132剂量和给予方式对小鼠血清干扰素滴度的影响

2.1.2 诱生干扰素的性质

表 1 热和酸处理Ge-132诱生IFN血清后活性变化

处理方法	干扰素滴度(u/ml)
对照	75.0
56℃水浴1小时	22.5
PH2.0 1小时	15.0

Ge-132诱生的干扰素经热和酸处理后，活性分别降低70%和80%。这种对热和

酸处理敏感的干扰素初步确定为干扰素-r。

2.2 诱生人血清干扰素作用

受试者口服Ge-132前取血作为自身对照，未检出血清干扰素。口服Ge-132后30小时，0.8mg/kg组仍未检出，自3.13mg/kg组开始，血清中出现干扰素，滴度随Ge-132剂量增加而增高（见图3）。

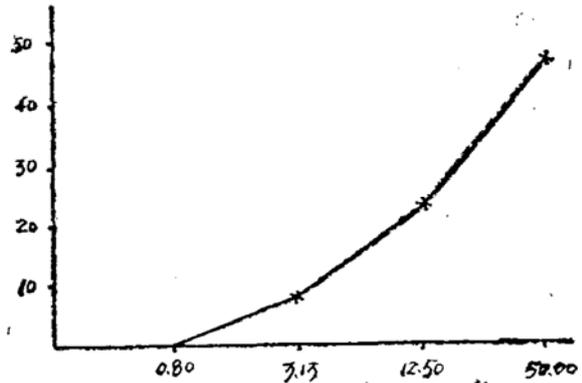


图 3 不同Ge-132剂量与人血清干扰素滴度的关系

3 讨论

麻生久等¹⁴曾报道了Ge-132诱生小鼠血清干扰素作用。我们观察到我国合成的Ge-132，一次经口给予后，小鼠血清中干扰素滴度的时间变化趋势与文献报道相似。12.5mg/kg组的诱生作用已明显高于对照组，适宜剂量为200~400mg/kg，但是剂量达到800mg/kg时，诱生作用降低。较低剂量Ge-132的人体试验结果表明，最小有效剂量为3.13mg/kg，在所用剂量范围内呈现剂量-效应关系。Ge-132诱生的干扰素对热和酸处理敏感，初步确定为干扰素-r。考虑到含Ge-132饮料和食物的食用特点，还测定了连续给Ge-132诱生干扰素的作用。连续14天给予Ge-132，多数剂量组的干扰素滴度与一次给予的滴度接近，但适宜剂量200~400mg/kg诱生的最高滴度显著低于一次给予的滴度，提示Ge-132诱生干扰素作用同样具有干扰素诱生剂的低反应性。