

F

氟神经毒性研究

牛瑞燕 著

L U O R I D E



中国轻工业出版社

全国百佳图书出版单位

氟神经毒性研究

牛瑞燕 著

 中国轻工业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

氟神经毒性研究/牛瑞燕著. —北京: 中国轻工业出版社, 2015. 12
ISBN 978-7-5184-0747-7

I. ①氟… II. ①牛… III. ①氟化物中毒—毒理学—研究 IV. ①R595.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 287383 号

责任编辑:张磊 责任终审:劳国强 封面设计:锋尚设计
策划编辑:马妍 张磊 版式设计:宋振全 责任监印:张可

出版发行:中国轻工业出版社(北京东长安街6号,邮编:100740)

印刷:三河市万龙印装有限公司

经销:各地新华书店

版次:2015年12月第1版第1次印刷

开本:720×1000 1/16 印张:10.75

字数:170千字

书号:ISBN 978-7-5184-0747-7 定价:80.00元

邮购电话:010-65241695 传真:65128352

发行电话:010-85119835 85119793 传真:85113293

网址:<http://www.chlip.com.cn>

Email:club@chlip.com.cn

如发现图书残缺请直接与我社邮购联系调换

151124K1X101HBW

本书由国家自然科学基金项目
(31101869) 以及山西农业大学青年拔
尖创新人才支持计划项目 (TY1T201407)
资助出版

序 言

距 1907 年德国第一次证实氟可引起动物中毒以来, 氟中毒的研究已有 108 年的历史。随着氟中毒研究的不断深入, 人们逐渐认识到了氟的神经毒性作用。研究人员从一开始在氟中毒患者身上发现有神经系统病变的临床症状, 到现在已发展为开始通过实验室研究深入揭示其分子机理。1937 年, Roholm 就首次在长期暴露于高氟环境的冰晶石矿工身上, 观察到了过度疲劳、倦怠、头疼、眩晕等神经症状。在众多的氟神经毒性的研究文献中, 最值得一提的是 1995 年 Mullenix 等发表的以大鼠为实验对象, 研究氟化钠神经毒性的文章。这篇文章目前已被引用 256 次, 是氟神经毒性研究中引用次数最多的文献。她发现氟可蓄积在不同脑区, 尤其是海马区, 而海马区是大脑中负责学习记忆的关键部位。随后, 她又在查阅了已发表的文献和未公开的资料, 在 2005 年指出在目前氟暴露的标准下仍存在职业风险。2005 年发表在《氟化物》杂志上的编辑部文章评价道, 这一发现对职业和环境健康领域是一个重要贡献。

儿童正处于大脑发育的关键期。因此, 高氟地区儿童的智力发育受到社会各界的普遍关注。氟的神经毒性已成为目前国际上氟中毒研究的焦点之一。国际环境科学类、材料科学类的顶尖杂志 *Environmental Health Perspectives*、*Journal of Hazardous Materials* 自 2007 年以来, 刊登了多篇关于氟导致儿童智力下降的流行病学调查。2008 年, 在多伦多召开的第 28 届国际氟化物学术研讨会的主要议题就是“氟的神经毒性”。2010 年, 在印度召开的第 29 届国际氟化物学术研讨会中有多名学者汇报了氟致神经系统损伤的研究结果。2008 年 *Fluoride* 杂志共刊登了 15 篇中国高氟地区儿童智力下降的流行病学调查, 其中第 3 期有 9 篇, 第 4 期有 6 篇。此外, *Fluoride* 2011 年第 3 期发表了题为“Neurotoxic Effects of Fluoride”的编辑部文章。足见国际社会对氟神经毒性的关注程度, 以及中国儿童氟中毒的严重程度。同时, 我国也非常重视氟中毒的危害。在《全国地方病防治“十二五”规划的通知》中, 重点提出我国是世界上地方性氟中毒分布最广、病情极其严重的国家之一, 要全面落实防治措施, 基本消除重点地氟

病的危害,并且要求科技部门积极为地方病防治工作提供科技支撑。

关于氟神经毒性流行病学调查的文献主要来自中国、墨西哥、巴西、印度、伊朗和芬兰等国家,研究对象的年龄从新生儿到13岁不等,主要集中在6~13岁。不同的人种、国家、风俗、地理环境进行的重复试验,均得出了一致的结果:高氟地区儿童智力显著下降。在不断开展流行病学调查的同时,也有大量实验室研究的报道。采用Y-迷宫、Morris水迷宫、穿梭箱、跳台、旷场观测箱等各种行为学实验仪器检测结果均显示氟可导致动物的学习记忆能力降低。这些检测结果很好地支持了流行病学调查。

2004年,作者进入山西农业大学临床兽医专业,师从王俊东教授,开始踏上了氟神经毒性的研究之路。2006年在高氟区山西大同开展儿童智商的流行病学调查,获得了高氟与儿童智商低下存在相关性的第一手资料,又通过对成年以及幼年大鼠进行行为学实验,验证流行病学调查结果。接着在给实验动物短期供氟后,观察其牙齿结构,大脑超微结构,以及兴奋性谷氨酸神经递质代谢变化之后,得出了氟在引起硬组织形态结构变化之前,就已经引起神经系统病变的结论。在有力前期结果的支持下,检测了与学习记忆形成密切相关的NMDAR受体蛋白,发现氟引起了该分子在蛋白和基因水平上的变化。为了获得更全面的氟致脑损伤的分子靶标,在研究的后期我们采用双向凝胶电泳和质谱鉴定相结合的方法,发现高氟可引起多种生物学功能的改变,包括能量代谢,细胞凋亡,细胞增殖,细胞骨架,以及蛋白合成。

以上研究成果全部收录在本书中,共分六章。内容包括:第一章为氟中毒概述;第二章为氟对儿童智商影响的流行病学调查研究;第三章为氟对动物神经行为功能的影响;第四章为氟对动物大脑超微结构的影响;第五章为氟对神经系统发育的影响;第六章为氟中毒脑损伤机制研究。这些成果目前已在国际刊物发表论文8篇,包括*Chemosphere*, *Biological Trace Element Research*, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, *Fluoride*, 并获得多项国家级省级项目的资助。

在本书出版之际,感谢导师王俊东教授的悉心培养和指导。刚入门时,懵懂踉跄,跌跌撞撞,犹如刚学会走路的婴孩,一路走来全靠导师的教导帮扶。加之师母洪建华女士在生活中给予的无微不至的关怀,让我在受到教育的同时,更得到了来自母亲一般的疼爱。此外,感谢书稿完成过

程中张建海和葛亚明师兄的指点，同事王金明和孙子龙的支持，以及研究生刘双玲、赵宇宏和韩海军的帮助。

由于作者能力水平有限，所提观点仅为“一家之言”，缺点错误在所难免，敬请读者批评指正。

牛瑞燕

2015 年 11 月

目 录

第一章 氟中毒概述.....	1
第一节 氟的特性及分布.....	1
第二节 氟中毒的危害.....	6
第二章 氟对儿童智商影响的流行病学调查研究	17
第一节 高氟区儿童智商的流行病学调查	17
第二节 氟铅共暴露对儿童智商的影响	24
第三节 高铅接触对智力的影响以及高氟同高铅的联合效应	28
第四节 脑科学的研究进展	28
第三章 氟对动物神经行为功能的影响	42
第一节 行为学实验原理	42
第二节 常用氟中毒研究的行为学实验方法	46
第三节 氟对动物行为的影响	53
第四章 氟对动物大脑超微结构的影响	67
第一节 氟对神经元胞体的影响	67
第二节 氟对神经元突起的影响	90
第五章 氟对神经系统发育的影响.....	102
第六章 氟中毒脑损伤机制研究.....	117

第一章 氟中毒概述

第一节 氟的特性及分布

一、氟的特性

氟是地球上含量最丰富的元素之一，其化学性质极为活泼，在常温下能与许多元素，特别是金属元素发生作用，在高温下几乎能与一切元素发生作用，是氧化性最强的物质之一，甚至可以和部分惰性气体在一定条件下反应。氟的这种特性取决于其特殊的化学性质，而它这种特殊的、活泼的化学性质给人类研究其物理性质带来较大的难度。

1. 氟的理化性质

氟是一种非金属化学元素，化学符号 F，原子序数 9。氟是卤族元素之一，属周期系 VIIA 族，在元素周期表中位于第二周期。其原子半径为 71pm (F - F)，64pm (F - C)；离子半径：133pm；密度：1.696g/L (273.15K, 0℃)。因此，属于典型的小分子物质。它的熔点为 -219.66℃，沸点为 -188.12℃，在自然界中是极不稳定的。需要补充的一点是，以上数据是参考资料中的最新数据或时间相近数据中有效数字位数较多者，因为其不稳定的性质导致了检测数据的不可靠性。

氟是已知元素中非金属性最强的元素，这使得其没有正氧化态。氟的基态原子价电子层结构为 $2s^2 2p^5$ ，具有极小的原子半径，因此具有强烈的得电子倾向，具有强的氧化性，是已知的最强的氧化剂之一。

氢与氟的化合反应异常剧烈，即使在 -250℃ 的低温暗处下，也可以与 H_2 爆炸性化合，生成 HF。不但是 H_2 ，氟可以与除 O、N、He 与 Ne 以外所有元素的单质反应，生成最高价氟化物。除具有最高价态的金属氟化物和少数纯的全氟有机化合物外，几乎所有化合物均可以与氟反应。即使是全氟有机化合物，如果被可燃物污染，也可以在氟气中燃烧。大多数有机化合物与氟的反应将会发生爆炸，碳或大多数烃与过量氟的反应，将生

成 CF_4 及少量 C_2F_4 或 $\text{C}_3\text{H}_2\text{F}_6$ 。氟的卤素互化物有 ClF 、 ClF_3 、 BrF_3 、 IF_6 等。氟元素的单质是 F_2 ，它是一种淡黄色的剧毒气体，其化学性质极为活泼，腐蚀性很强。由于氟强烈的氧化性，氟甚至可以和氙直接化合。由于反应条件的不同，产物可以是 XeF_2 、 XeF_4 、 XeF_6 。通常，由于氮对氟而言是惰性的，可用作气相反应的稀释气。氮和氟用辉光放电法可以化合为 NF_3 。氟在与铜、镍或镁反应时，金属表面会形成致密的氟化物保护膜以阻止反应，因此氟气可保存在这些材料制成的容器中。

2. 氟的研究历史

氟的发现来源于一个猜想。1774 年瑞典化学家舍勒在研究硫酸与萤石的反应时发现了 HF 。但当时并不清楚这种气体到底是什么。随后，于 1789 年提出氟的酸根与盐酸酸根性质相似的猜想。而后法国化学家盖·吕萨克等继续进行提纯氢氟酸的研究，到了 1819 年无水氢氟酸虽然仍未分离，但其对玻璃以及硅酸盐反应的本质已被阐明。到了 19 世纪初期安培给戴维的信函中指出氢氟酸中存在一种未知的化学元素，正如盐酸中含有氯元素，并建议把它命名为“Fluor”，词源来自拉丁文及法文，原意为“流动”之意。在此之后，1813 年戴维，1836 年乔治·诺克斯及托马斯·诺克斯，1850 年弗累密，1869 年哥尔，都曾尝试制备出氟单质，但最终都因条件不够或无法分离而失败，他们因长期接触含氟化合物中毒而健康受损。1886 年的 6 月弗累密的学生莫瓦桑总结前人分离氟元素失败的原因，并以他们的实验方案作为基础，刚开始曾选用低熔点的三氯化磷及三氯化砷进行电解，阳极上有少量气泡冒出，但仍腐蚀铂电极，而大部分气泡仍未升上液面时被液态氟化砷吸收而失败。在 1886 年，莫瓦桑采用液态氟化氢作电解质，在其中加入氟氢化钾 (KHF_2) 使它成为导体；以铂制 U 形管盛载电解液，铂铱合金作电极材料，萤石制作管口旋塞，接合处以虫胶封固，电降槽（铂制 U 形管）以氯乙烷 ($\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$) 作冷凝剂，实验进行时，电解槽温度降至 -23°C 。6 月 26 日那天开始进行实验，阳极放出了气体，他把气流通通过硅时，燃起耀眼的火光，根据他的报告，被富集的气体呈黄绿色，氟元素被成功分离。莫瓦桑发现氟的成就，使他获得卡柴奖金，1896 年获英国皇家科学会赠戴维奖章；1903 年德国化学会赠他霍夫曼奖章；1906 年获诺贝尔化学奖。他因长期接触一氧化碳及含氟的剧毒气体，健康状况较常人先衰，1907 年 2 月 20 日与世长辞，年仅 54 岁。

3. 环境中氟的主要来源

氟主要来源于自然界和人为污染。自然界中的氟为氟化物而不是以单质氟形式存在，如氟化钠、氟化钙和氟磷灰石等，并且分布广泛，形成多种矿石。因此各种水源，特别是不同岩层的深井水源，都有氟的存在。但其含量差异很大。在地球地质演变过程中，逐渐形成包括氟在内的元素分布不均匀。而导致一些地区岩石和土壤及次相关的地下水，以及一些煤炭中含高氟。此外，火山爆发也可散发大量的氟到环境中。人群一旦长期饮用高氟地下水或生活燃用高氟煤，就可能发生慢性氟中毒流行。

人为来源主要分为工业生产与生活污染。氟是特种塑料、橡胶和冷冻机（氟氯烷）中的关键元素。由于氟的特殊化学性质，氟化学在化学发展史上有重要的地位，在工业生产中其用途广泛。例如，利用氟的强氧化性，可以制取 $\text{UF}_6(\text{g})$ 。利用 $^{238}\text{UF}_6$ 与 $^{235}\text{UF}_6$ 扩散速率的不同，来分离出铀的同位素；可以合成氟利昂等冷却剂；金属冶炼中的助熔剂（冰晶石等）； ClF_3 与 BrF_3 可作火箭燃料的氧化剂；氟代烃可用于血液的临时代用品；氟化物玻璃（含有 ZrF_4 、 BaF_2 、 NaF ）的透明度比传统氧化物玻璃大百倍，即使在强辐射下也不变暗；氟化物玻璃纤维制成的光导纤维，效果比 SiO_2 的光导纤维效果大百倍；含氟塑料和含氟橡胶有特别优良的性能，用于氟气吹管和制造各种氟化物；在日常生活中，市面上有销售含氟的杀虫剂与灭火剂；氟元素也添加于牙膏中作为含氟牙膏，氟化钠与牙齿中的碱式磷酸钙反应生成更坚硬和溶解度更小的氟磷酸钙。

而氟是一种安全范围很窄的化学元素。其广泛的工业应用，导致了严重的环境氟污染，如钢铁厂、磷肥厂等应用含氟矿石为原料的工厂，均可排放大量的氟化物。污染车间空气、大气、水源、土壤与农作物。室内燃煤，特别高氟煤燃烧排出的气体是污染室内空气和食物的重要来源。

4. 氟在人体的分布及毒性概述

氟元素在正常成年人体中含 2~3g，主要分布在骨骼、牙齿中，在这两者中积存了约 90% 的氟，血液中每毫升含有 0.04~0.4 μg 。人体所需的氟主要来自饮用水。

氟化合物对人体有害，少量的氟（150mg 以内）就能引发一系列的病痛，大量氟化物进入体内会引起急性中毒。因吸入量不同，可以产生各

种病症，例如厌食、恶心、腹痛、胃溃疡、抽筋出血甚至死亡。若中毒量不足致死，人体可以迅速从氟中毒中恢复，尤其在使用静脉注射或是肌肉注射葡萄糖酸钙治疗时，约有 90% 的氟可被迅速消除，剩余的氟则需要时间除去。经常接触氟化物，容易导致骨骼变硬、脆化，牙齿脆裂断落等症，部分地区饮水中含氟量过大也容易导致氟中毒。痕量的氟有利于预防龋齿，若水中的氟含量小于 0.5mg/L ，龋齿的病发率会达到 70% ~ 90%。但如果饮用水中含氟量超过 1mg/L ，牙齿则会逐渐产生斑点并变脆。饮用水中氟含量超过 4mg/L 时，人易患氟骨病，导致骨髓畸形。降低饮用水中氟含量的方法是煮沸饮用水。不溶性的氟化物毒性低，对皮肤无刺激，但若吸入大量粉尘，则容易被人体吸收而慢性中毒。可溶性的氟化物被吸收后可迅速排出，一次吞服 5 ~ 10g 则会引起胃肠出血而死亡。酸性氟化物，例如氢氟酸、氟硼酸等会剧烈腐蚀皮肤，接触处会发生红肿并蔓延，产生难以愈合的溃疡。单质氟、氟化氢等气体对人眼、鼻有刺激，吸入量过大则会引起严重的气管炎和肺水肿，导致死亡。接触氟化物工作的人群最严重和最危险的是脸部和皮肤直接接触氟和氟化物。因此在使用氟和氟化物时必须遵守操作流程，并有可靠的安全措施，包括操作用具、橡皮手套，有遮盖的防护面罩和有防酸性气体功能的防毒面具。工作场所应有良好的通风设施，对于反应活性大的物品应有防爆装置。被氟化氢与其他氟化物灼伤时要及时处理灼伤部位。先用大量水冲洗，再用甘油氧化镁涂敷，最妥善的方法是立即在患处注射葡萄糖酸钙，使氟被固定为不溶性的氟化物。此外使用六氟灵冲洗是处理氢氟酸事故的良好方法，六氟灵的原理是通过中和反应和配位作用减少人体内的氢离子与氟离子数量。一部分有机氟化物的毒性很大，其中对于含氟羧酸，结构通式为 $\text{F}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ，若 n 为奇数则该有机物是极毒的， n 为偶数时毒性很小甚至无毒。在 2013 年 11 月底发生过快递运送氟乙酸甲酯而致人死亡的事件，其中氟乙酸甲酯的氟乙酸部分 $n = 1$ 。氟对于昆虫的毒性近似于氟化氢，对于植物的毒性则近似二氧化硫，氟化合物会使得植物叶端和叶脉出现白斑或者褐斑。

氟可以通过机体的各种天然屏障，例如肠道屏障、胎盘屏障、血睾屏障，以及血脑屏障，进入不同组织，产生相应的毒性作用，导致非骨相性氟中毒的临床表现复杂多样。目前，研究表明，氟可引起大脑、甲状腺、心血管、肝脏、肾脏、卵巢、睾丸等组织器官的病变。

二、氟污染的地理分布及其危害

1. 氟污染的地理分布

目前已知,从地理分布上,亚洲、非洲、欧洲、北美洲、南美洲以及大洋洲的 50 多个国家均广泛存在本病。我国除上海市、海南省外,其他省、直辖市、自治区均有氟中毒存在。因此,在 1994 年北京召开的“第 20 届国际氟研究协会学术讨论会”上,当时的会长角田文男在会长祝词中指出,在世界上,中国环境中氟问题最严重。我国是世界上饮水型地氟病流行最广、危害最严重的国家。高氟饮水主要分布在华北、西北、东北和黄淮海平原地区,包括了山东、河北、河南、天津、内蒙古、新疆、山西、陕西、宁夏、江苏、安徽、吉林等 12 个省、自治区。燃煤型氟中毒主要分布在云南、贵州、四川、湖南、湖北、陕西、山西、河北、河南等 14 个省份的 200 多个县,主要集中在地势较高、气候潮湿寒冷的地区,受威胁人口约 3400 万人。饮茶型氟中毒主要集中在少数民族地区。由于中国西部的西藏、新疆、内蒙古、青海和四川北部地区的居民,特别是牧民,有喝砖茶的习惯,而砖茶里有大量的氟。

2. 受危害人群

氟中毒是全世界广泛存在的一种人畜共患性地方病。据 WHO (世界卫生组织) 估计,因职业性和环境污染等接触高氟的人群至少有 5 亿 (1984 年)。除中国外,印度有 20 个省的 6000 万人口,墨西哥有 1400 万人口。一般主要有地方性 (包括饮水型、燃煤型及饮茶型)、工业性和饲料性氟中毒 (动物) 三种。其中,饮水型氟中毒是中国氟中毒的最主要类型,包括 1054 个县 (市、旗),有氟斑牙患者 2638 万人,氟骨症患者 129 万人。2001 ~ 2002 年我国已投入 8.5 亿元防治;而燃煤型只有中国存在。随着工业的发展和环境的不断恶化,工业性污染、饮水及燃煤型为主的地方性氟中毒在中国十分严重。最新统计显示:全国地方性氟中毒病区共有 1306 个,病区村庄 15 万多个,病区人口达到 1.2 亿人,氟斑牙患者共有 4066 万人,氟骨症患者有 260 万人。其中,燃煤型氟中毒病区人口有 3300 万,贵州省是氟中毒病情最严重的省份,全省 87 个县市有 37 个病区,受威胁人口 1900 万,氟斑牙患者 1000 多万,氟骨症患者 64 万。贵州省织金县 99.8% 儿童患氟斑牙,其中,荷花村 10 岁以上氟斑牙患病率达到 99%,成人氟骨症患病率达到 77%。

第二节 氟中毒的危害

一、氟对骨骼的损害

氟是动物体生命活动的必需微量元素，也是有毒的元素，缺乏或过量都会引起动物发病，所以氟对人体的影响历来就是医学界备受关注的研究课题。调查研究表明，氟摄入量过少可以使动物生殖机能降低，龋齿发病率增高。但长期摄入过多的氟也会引起慢性氟中毒病，导致全身各组织器官损害，严重的可导致氟中毒。近年来，国内外对动物慢性氟中毒的病因，氟的来源与分布，流行病学特点以及改水除氟的方法等已经有了比较一致的看法。氟中毒的主要临床表现为氟骨症和氟斑牙。氟既对骨细胞有生物学上的影响效应，又对骨的矿质成分有物理化学上的影响效应，并进而影响骨的机构性能。20 世纪 70 年代，印度学者 Susheela 提出了“胶原蛋白是氟化物作用的主要靶子”的学说，并证实了氟主要选择性地作用于骨骼和肌膜中的 I 型胶原侧。此后，人们从多侧面对氟的胶原损伤作用进行了研究。1976 年，Frank 及 Horn 经扫描电镜检查重度工业污染氟中毒患者骨组织及骨周软组织时发现，胶原纤维排列方向紊乱、粗细不均、厚薄不等，其中某些区域胶原纤维肿胀，在水肿胶原上有较大且不规则的矿物质沉积。1965 年就有学者观察慢性氟中毒大鼠致密胶原组织的形态变化时发现，光镜下胶原组织成熟老化不够，胶原纤维较细，胶原蛋白形成较少；电镜下胶原纤维走行紊乱，粗细不均，甚至溶解断裂。上述观察表明，氟中毒可使动物胶原纤维结构损伤、数量改变。王俊东对氟中毒山羊波状齿和氟骨症的形成机理及其防治进行了研究，表明蛋白质不足、含氟量高的枯草期牧草是引起相应时期发育的牙齿易磨损的关键因素，氟的毒性作用主要是影响牙基质正常生化成分的合成与基质正常框架结构的构建，在此基础上进一步影响基质的矿化。同时证实了在高氟与营养不足的情况下，补充蛋白质饲料对氟中毒有明显的缓解作用。李广生认为营养因素中蛋白质、钙、镁、维生素 C 等均可能发挥影响，但作用并非同等重要，膳食低钙对加重地氟病起主要作用；并指出膳食低钙是氟骨症的主要促发和加重因素，成骨细胞、破骨细胞激活和骨转换加速是过量氟干扰骨代谢的主要作用环节；低钙本身就可启动成骨、破骨活跃和加速骨转换，

氟的作用有相当部分是通过使体液 Ca^{2+} 降低和细胞 Ca^{2+} 内流增多来介导的。高氟与低钙结合到一起，骨损害就会明显加重。

1. 氟对骨代谢的影响

骨组织主要是由有机质（胶原纤维）和无机盐类（生物磷灰石）组成。胶原在 20 世纪 70 年代已被认为是氟作用的主要靶组织，故氟对胶原的研究也非常深入，从形态学到胶原纤维的合成代谢都有共同的认识，主要认为氟增加了成骨细胞和破骨细胞的活性，使合成胶原的速度和降解骨质的速度都加快，胶原纤维的合成的质量下降，排列紊乱，使胶原肿胀、断裂，致使矿物质不能镶嵌在胶原纤维的中间，在外围堆积矿化。骨矿物质主要成分为羟基磷灰石 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ ，由于氟离子很容易取代羟基磷灰石中的羟基而沉积在骨组织中，转换为氟磷灰石。但过量的氟使骨晶结晶度增高，晶胞体积变大，不能嵌入到骨的胶原纤维的缝隙中，因而骨的矿化只能在胶原纤维的外围进行，造成纤维外的过度矿化现象，使骨的脆性增加，类骨质增多，骨质变得松散。过量的氟还可与体内的钙、镁离子结合形成不溶性氟化钙等盐类，沉积在骨组织内或骨组织周围的软组织中，引起骨硬化及周围韧带、肌腱的不正常钙化。

2. 氟对骨质的影响及机制

氟中毒的骨病变因其复杂多样而长期令人困惑。笔者所在课题组多年来对氟骨症的骨组织形态学研究结果表明，中毒后的骨骼结构松散，着色不匀，Havers 氏系统破坏。在扫描电镜下，工业氟中毒羊下颌骨、肋骨严重疏松多孔，呈蜂窝状结构，而健康的山羊肋骨、下颌骨表面光滑致密，表明其骨质密度的不同。临床 X 射线观察显示，由于染氟浓度的不同，动物接触氟的年龄不同，动物的品种不同，身体性能不同等诸多因素，X 射线表现也不同，一般有以下几类：骨质硬化、骨质软化、骨质疏松及骨周软组织化。在饮水型氟病区，人的氟骨症以硬化性为主。动物工业氟中毒则以疏松型为主。

骨硬化是氟通过促进骨矿物质晶体的生长和刺激成骨细胞形成新骨，而使钙化骨的骨量增加，骨密度提高，骨骼变硬。其形态学表现在松质骨为骨小梁增粗，排列致密，小梁间网眼缩小；在密质骨可见骨皮质增厚，哈佛管缩小，骨髓腔变窄，但并不包括骨周软组织化骨。其发生机制可能是由于成骨细胞活动增强或破骨细胞活动减弱。在多数病理情况下，骨量增加主要是成骨细胞活动增加的结果。单纯由于破骨细胞活动减弱引起的骨

硬化在动物实验中可见于破骨细胞分化因子（OPGL/ODF）基因敲除小鼠或破骨细胞生成抑制因子（OPG/OCIF）过度表达的转基因小鼠。

骨软化是指骨骼内因含有未钙化的骨样组织而变软，包括新形成的骨质钙化延迟和原已钙化的骨质被骨样组织取代。氟骨症的骨软化属于混合型骨软化，往往同时出现骨髓纤维化。其形态学表现在，松质骨为纤细的钙化骨小梁周围包绕一厚层骨样组织；在密质骨可见钙化骨范围缩小，骨外膜、骨内膜下和哈佛管周围骨样组织堆积。骨软化时尽管钙化的骨质减少，但由于骨样组织充塞，故组织结构不但不疏松，而且还很致密。在骨样组织堆积的部位，往往同时成骨细胞增生肥大，成骨活动旺盛，甚至形成未成熟的编织骨，有时出现骨髓纤维化，其形态表现为骨小梁周围纤维化。

骨质疏松也称骨质减少症，是指单位容积内正常钙化的骨质减少。由于摄氟量过大而使破骨和成骨活动都处于骨转换加速状态。其形态学表现为骨小梁纤细或粗细不均，排列稀疏，小梁间连接减少；在密质骨可见哈佛管扩大，骨质呈斑片状吸收，皮质骨部分中断消失，髓腔、皮质界限不清，沿皮质长轴出现长短不等的细条状透亮线等。其发生机制都证明为成骨细胞活动增强在氟化物的骨骼效应中起主导作用。至于骨形成与骨吸收之间的动态平衡究竟往哪边发展，骨量是增加还是减少，则涉及一系列因素。包括摄氟的剂量、机体的营养、机体的活动和持重情况，以及骨骼的不同部位等。氟骨症的骨质疏松属于“活动性骨质疏松”，以往被认为是由于摄氟量过大抑制了骨基质的形成。李广生等认为，骨质疏松时破骨和成骨活动都活跃，处于骨转换加速状态；并指出慢性氟中毒的骨质疏松总是与成骨细胞增生、肥大，成骨活跃相伴随，四环素标记表面增加，标记线变得不规则或弥散，骨质疏松与骨样组织增多同时出现，破骨细胞数增多，骨髓纤维化明显。

骨周软组织化骨是指原来不应该骨化的部位出现钙化和骨化。慢性氟中毒的骨周软组织化骨主要见于骨间膜、韧带、肌腱、关节囊等部位。这些部位主要由致密的结缔组织构成，在其与骨连接处有薄层纤维软骨。骨周软组织化骨病变超出原骨骼的范围，引起一系列功能障碍，是氟骨症致残的重要原因。其主要机制是一种主动的、由多种因素调节的过程。软组织不经过钙化直接发生骨化，可能是在成骨活动旺盛的情况下发生的。

二、氟对脑的损害

氟能影响脑的许多生理功能，对婴幼儿主要是影响其智力发育，对儿童主要是影响学习记忆功能。水氟 $>2.0\text{mg/L}$ 时可对儿童智力发育有不良的影响。国内外很多流行病学研究显示，儿童的智商与氟摄入量呈反比。长期过量摄入氟可以引起儿童的大脑损伤、智力下降、学习记忆功能损害及行为障碍。王正辉等调查发现，高氟组儿童平均智商（IQ）显著低于对照组，IQ 与儿童尿氟呈显著负相关。高氟地区与对照组比较，外环境因素基本一致，而 IQ 存在着明显的差别。国外研究显示，居住在印度卡纳塔卡患有氟斑牙的儿童其 IQ 显著低于未患氟斑牙儿童，长期摄入高氟可能引起智力降低。李风华和陈新应用 Meta 分析方法综合分析了国内学者的研究资料，全面评价了地方性氟中毒对我国病区儿童智力发育的影响。结果显示，高氟组与对照组儿童智商比较，平均效应尺度值（两均数差值/差数标准差）为 -0.286 ，95% 可信区间（CZ）为 -0.556 ± 0.016 。提示地方性氟中毒与儿童智力发育之间存在负相关，即地方性氟中毒对病区儿童的智力发育存在一定程度的损伤。

学习记忆是脑的高级神经活动，其关键脑区是海马区（功能的正常发挥依赖于脑组织的结构和代谢状态），海马区也是氟中毒的靶器官。长时记忆的分子基础是 RNA 和新蛋白，其均受基因调控，起着记录和表达信息的载体作用。脑内信息传递的网络是由突触构成的，突触的形态、功能及可塑性直接影响学习记忆功能。同时，脑是体内最大的耗能器官，能量的代谢也会影响学习记忆功能。Gui 等在实验中发现，慢性氟中毒仔鼠较对照组相比，学会大鼠迷宫实验所需次数明显增加，学习记忆的能力显著降低，提示慢性氟中毒对大鼠的学习记忆能力有显著的影响。长期过量摄入氟可引起动物大脑皮质和皮质下区脱髓鞘及小脑普肯耶细胞数目减少，电镜下可见神经细胞中线粒体肿大。粗面内质网扩张，突触数目减少，而且线粒体嵴断裂或消失。这些损伤可能导致神经元的联系减少及突触功能异常，继而影响大脑功能。然而，大脑皮质、小脑、海马区都是脑组织内参与学习记忆的重要结构，其功能改变或损伤会对学习记忆能力带来影响，从而使大鼠在宏观行为上表现为学习记忆等高级神经行为受损。高氟对脑细胞的损伤机制与对抗氧化物质、神经递质以及核酸和蛋白的影响有关。过量氟可导致大鼠脑组织中氧化应激作用增强，降低脑组织中自