



国家自然科学基金研究专著
NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA



地方性氟中毒发病机制

Pathogenesis of Endemic Fluorosis

李广生 主编



ife

科学出版社

(3)  **国家自然科学基金研究专著**
NATIONAL NATURAL SCIENCE FOUNDATION OF CHINA



地方性氟中毒发病机制

Pathogenesis of Endemic Fluorosis

李广生 主编

科学出版社

内 容 简 介

本书是一本全面论述地方性氟中毒发病机制的专著,是对国家自然科学基金重点项目“氟中毒(地氟病)发病机理”研究成果的系统总结。全书共分14章,主要讨论地氟病的促发与加重因素,特别是造成我国贫困地区居民对氟化物耐受力低的因素;以骨相损害为重点,阐明过量氟对成骨、破骨活动及胶原代谢的影响;从分子、细胞和整体多个层次探讨氟骨症、氟斑牙及一些非骨相损害的发生机制。

本书适合地方病、职业病防治工作者及从事地氟病、代谢性骨病、环境病理与毒理、微量元素营养等方面工作的科研、教学人员和研究生阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

地方性氟中毒发病机制/李广生主编. —北京:科学出版社, 2004.4

ISBN 7-03-011777-8

I. 地… II. 李… III. 氟化物中毒-研究 IV. R595.9

中国版本图书馆CIP数据核字(2003)第060219号

责任编辑:韩学哲 乐俊河/责任校对:张怡君

责任印制:安春生/封面设计:陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004年4月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2004年4月第一次印刷 印张:13 插页:10

印数:1—1 000 字数:292 000

定价:42.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

前 言

地方性氟中毒 (endemic fluorosis, 简称地氟病) 是主要侵犯牙齿 (氟斑牙)、骨骼 (氟骨症) 的环境地球化学性地方病。根据 2000 年的统计数据, 我国现有地氟病流行的县 (市、旗) 多达 1306 个。患氟斑牙人数为 4066 万, 氟骨症人数为 260 万。就流行范围之广和罹患人数之多而言, 地氟病是我国危害最严重的地方病。

自 1977 年地氟病列为我国重点防治的地方病以来, 各地相继开展了对地氟病的大规模调查。在基本查清过量氟的来源、地氟病的流行范围和流行类型的基础上, 发病机制的研究被提上重要议事日程, 国家自然科学基金加大了对地氟病研究的支持力度。1995~1997 年我们承担并完成了基金项目“过量氟对骨转换的影响及其机理研究”(39470633), 为系统研究地氟病发病机制打下基础。

1998 年, 由原白求恩医科大学 (现吉林大学)、中国预防医学科学院 (现中国疾病预防控制中心) 劳动卫生与职业病研究所、环境卫生监测所三单位科研人员组成的项目组, 承担了“氟中毒 (地氟病) 发病机理”这一国家自然科学基金重点项目 (39730390)。经过大家 4 年来的艰苦工作, 完成了预定计划。本书是对该项目研究成果的系统总结, 有相当一部分内容是第一次发表的。

从 1931 年前后建立氟与斑釉齿的因果联系算起, 70 多年来, 国内外在慢性氟中毒研究方面积累了相当浩繁的文献资料。一些研究结果互相矛盾, 学术观点分歧之大和争论之激烈, 在医学史上是比较少见的。鉴于这种情况, 本书在主要总结本项目研究进展的同时, 也适当联系国内外的有关工作, 并结合我国地氟病的实际, 对大量文献资料进行了分析和评价。目的是为了说清问题的来龙去脉并找出症结所在, 为读者、特别是为广大的地氟病防治工作者提供一份较为系统、完备和可信的资料。

本书在继承、借鉴前人工作的基础上, 着重讨论了地氟病的促发与加重因素, 特别是造成我国贫困地区居民对氟化物耐受能力低的因素; 以骨相损害为重点, 阐明过量氟对成骨、破骨活动及胶原代谢的影响; 从分子、细胞和整体多个层次探讨了氟骨症、氟斑牙及一些非骨相损害的发生机制。对控制和消除地氟病危害具有指导意义。

从科学史上看, 对一种疾病发病机制的认识总是随着生物医学的前进而不断深化。因此, 本项目的结题并不意味着研究工作的终结。在对本项目进行总结时, 我们深感一些工作还有待继续深入, 例如过量氟所影响的细胞因子和信号转导调控网络我们还只是部分涉及, 它们之间的相互关系还需要做更多工作来查明; 已发现的未知基因差异表达片段和未知蛋白质有待进一步研究等。正像恩格斯所说: “在生命科学这一领域中发展着如此错综复杂的相互关系和因果联系, 以致每个已经解决的问题都引起无数的新问题。” (见《反杜林论》, 人民出版社 1970 年第 1 版 85 页。) 任何一个结论都不可能是最后的、终极的, 对地氟病发病机制的认识, 今后还将与时俱进, 继续深化和发展。

本书系国家自然科学基金资助项目研究成果。在本书出版之际，谨向支持、帮助本项目工作和本书出版的基金委及其他有关单位和同志致以诚挚的谢意。

李广生

2003年3月于吉林大学

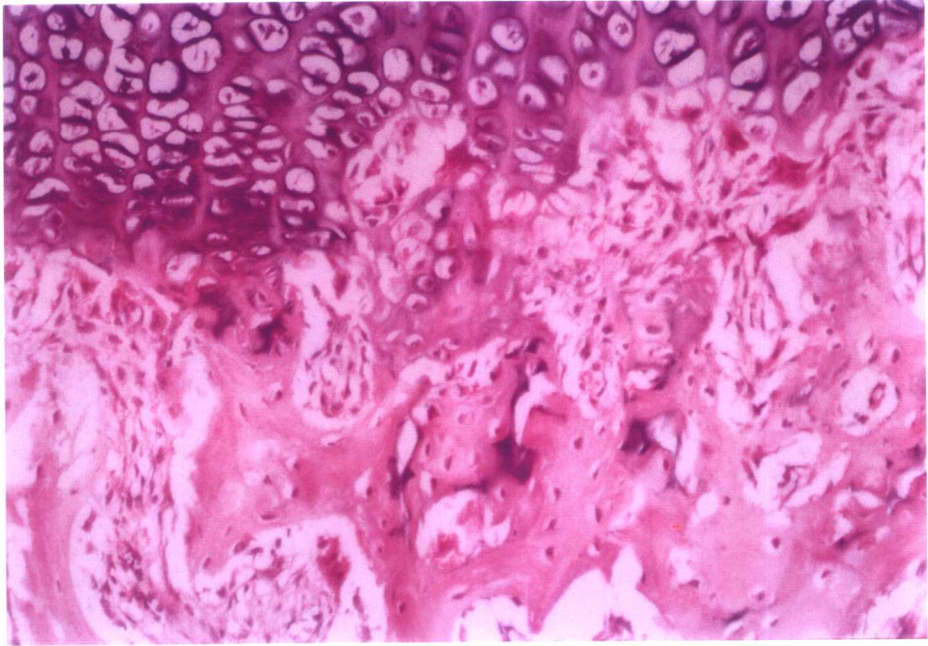


图 3-1 慢性氟中毒大鼠，骺板肥大，软骨细胞堆积，排列紊乱，干骺端可见多个破骨细胞及骨髓纤维化 (HE × 200)

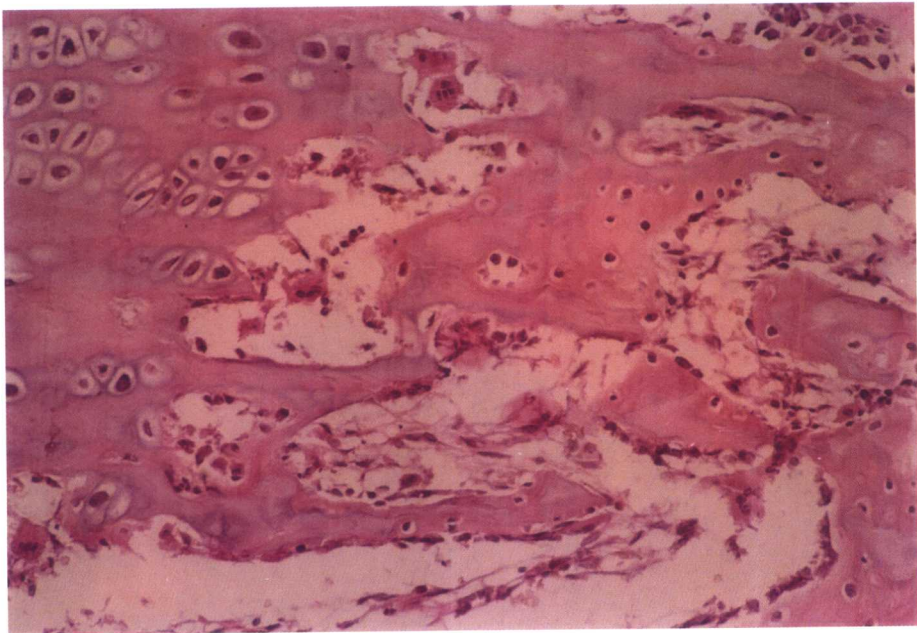


图 3-2 慢性氟中毒家兔，邻近骺板肥大，软骨细胞堆积处原始骨髓腔可见多个破骨细胞，骨小梁周围成骨细胞肥大 (HE × 200)

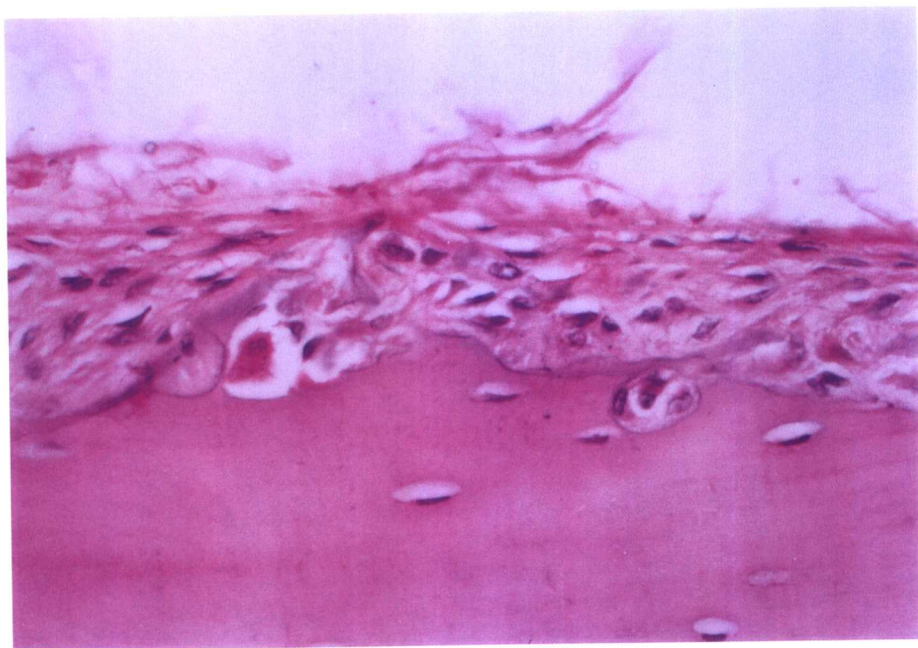


图 3-3 慢性氟中毒大鼠，骨干部骨外膜内层（骨外膜表面）细胞增生活跃，很多已分化为成骨细胞；并伴有破骨性吸收（HE × 400）

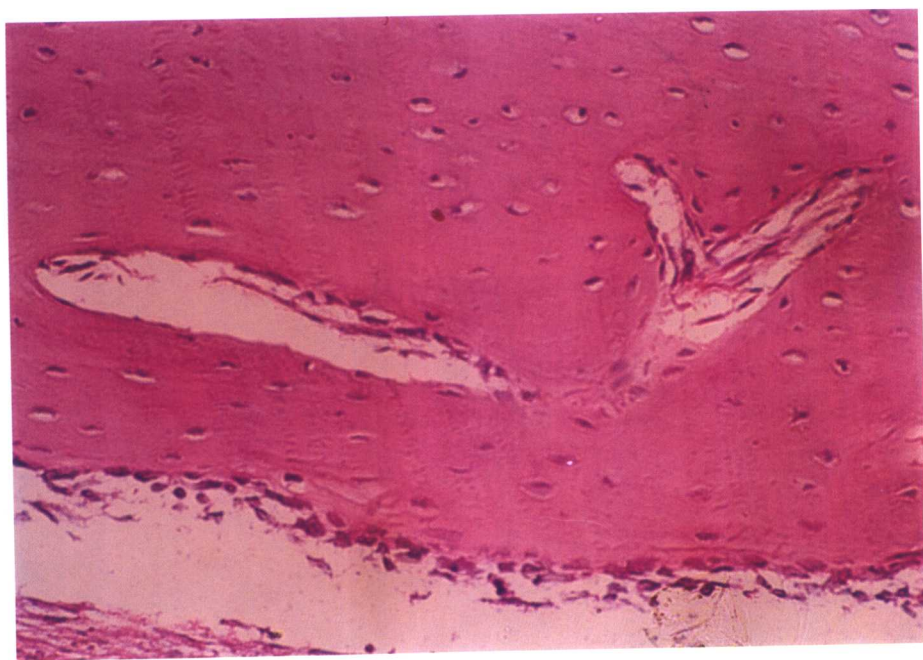


图 3-4 慢性氟中毒家兔，皮质骨骨内膜表面（图下方）成骨细胞肥大，排列成多层（HE × 200）

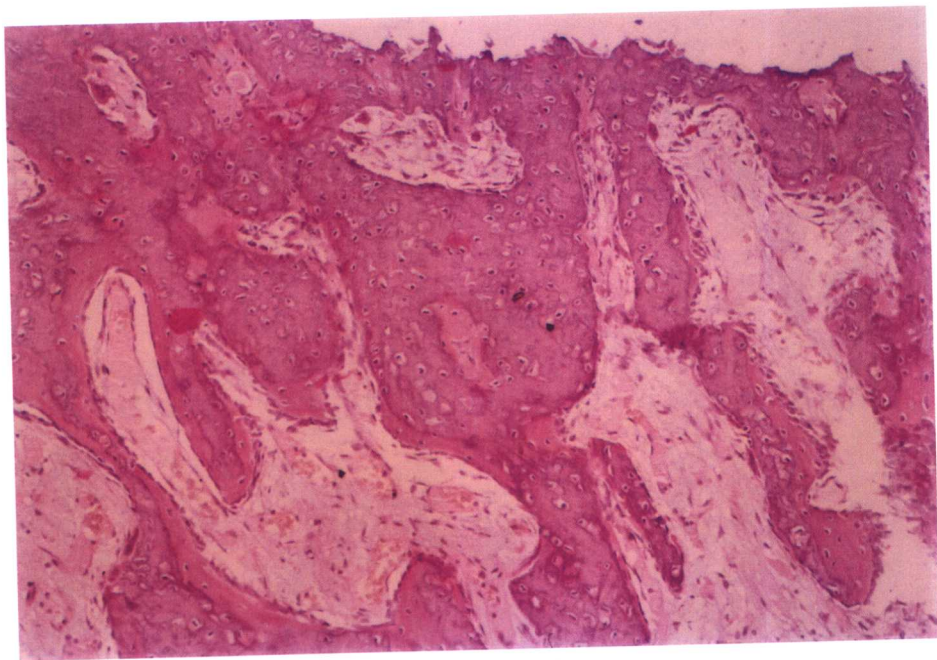


图 3-5 慢性氟中毒家兔，骨外膜下骨赘由编织骨构成，骨细胞较多较大，排列紊乱，骨髓纤维化 (HE $\times$ 100)

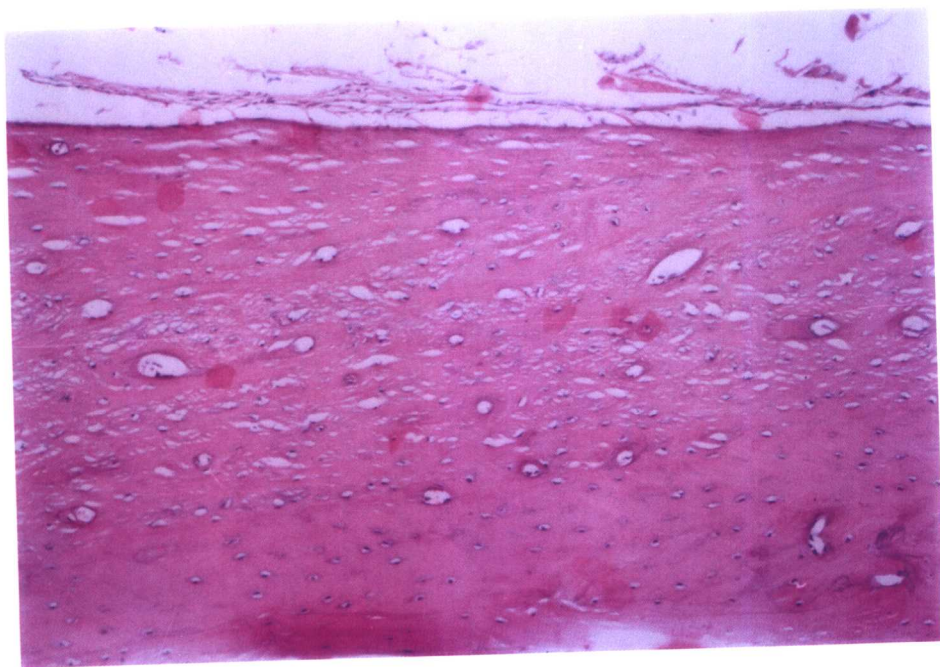


图 3-6 慢性氟中毒大鼠，皮质骨内可见成熟的板层骨 (下) 和未成熟的编织骨镶嵌交错 (HE $\times$ 100)

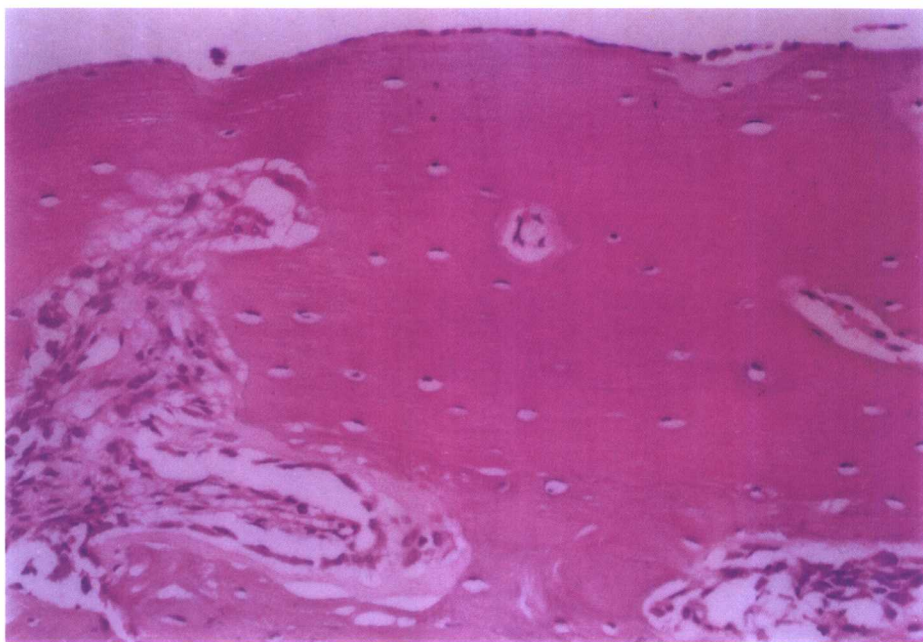


图 3-7 慢性氟中毒大鼠，皮质骨骨内膜下（右上）及血管腔隙周围（左下）可见淡染的骨样组织，与活跃的破骨性吸收相伴随（HE × 200）

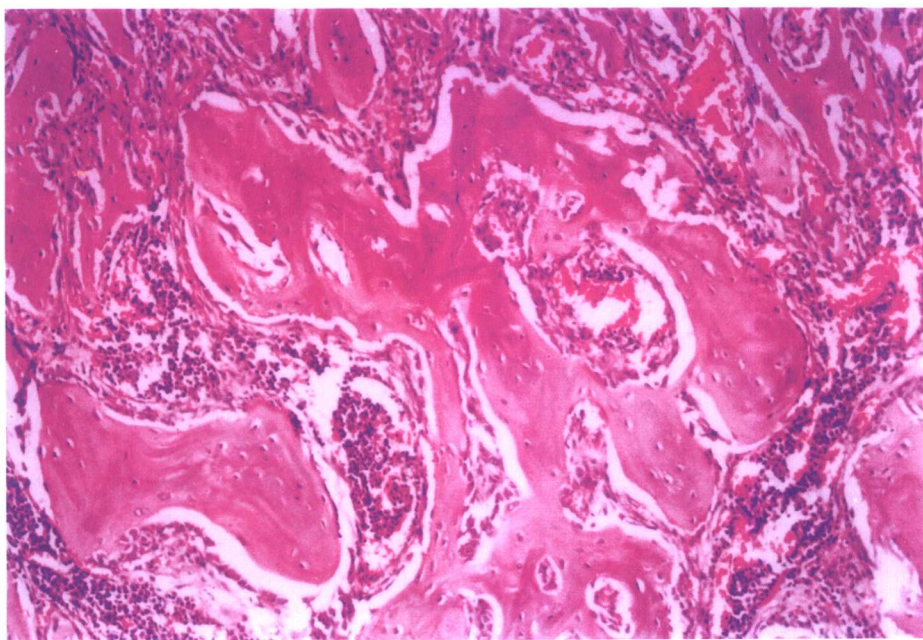


图 3-8 慢性氟中毒大鼠，骨小梁边缘可见窄条淡染的骨样组织，与骨小梁周围纤维化相伴随（HE × 100）

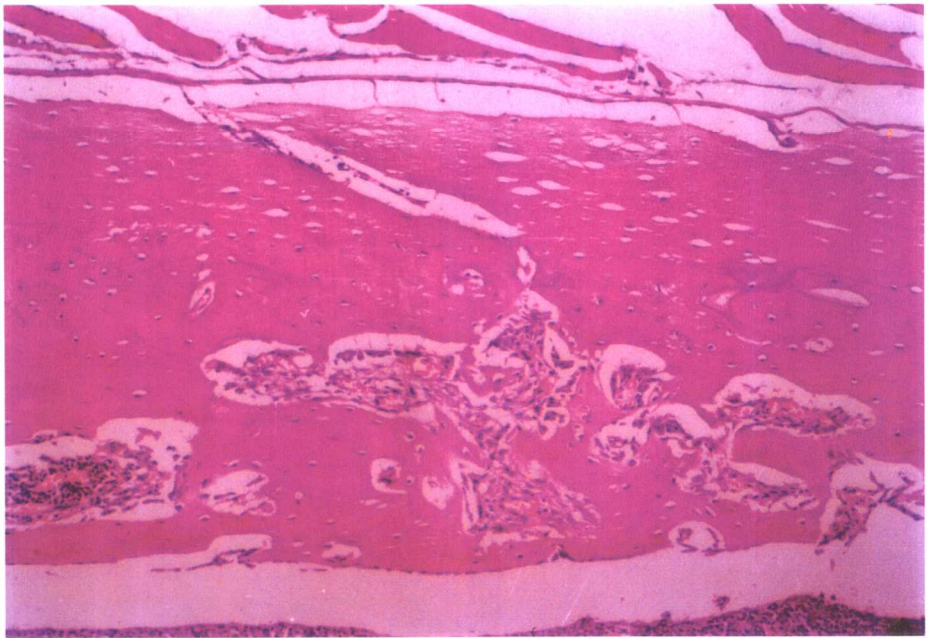


图 3-9 慢性氟中毒大鼠，骨干部密质骨松质化，皮质骨内半侧血管孔道扩大，血管周围间隙增宽，出现大量成骨细胞、破骨细胞及纤维组织，图左下角间隙内已有骨髓充填（HE × 100）

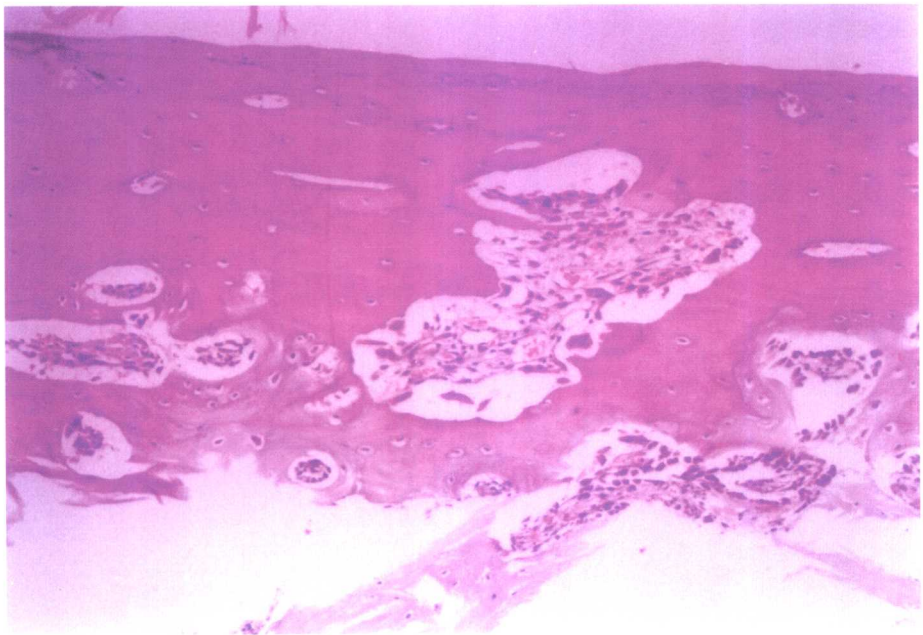


图 3-10 慢性氟中毒大鼠，密质骨松质化如虫蛀状，扩大的孔隙周围成骨（出现薄层淡染的骨样组织）与破骨并存（HE × 100）

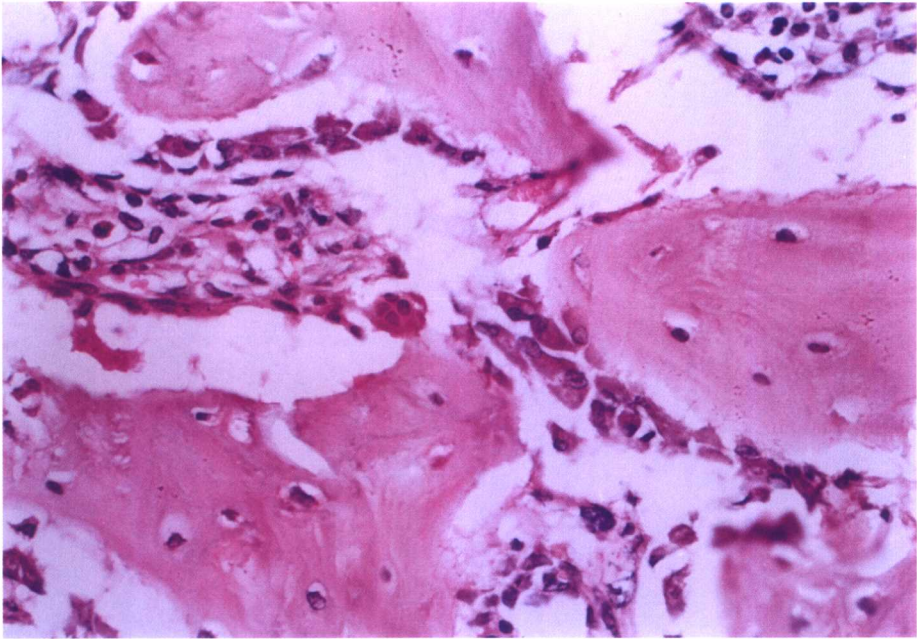


图 3-11 慢性氟中毒大鼠，密质骨松质化形成不规则的腔隙、孔道，可见肥大的成骨细胞密集排列，由图中向左可见破骨细胞（HE × 400）

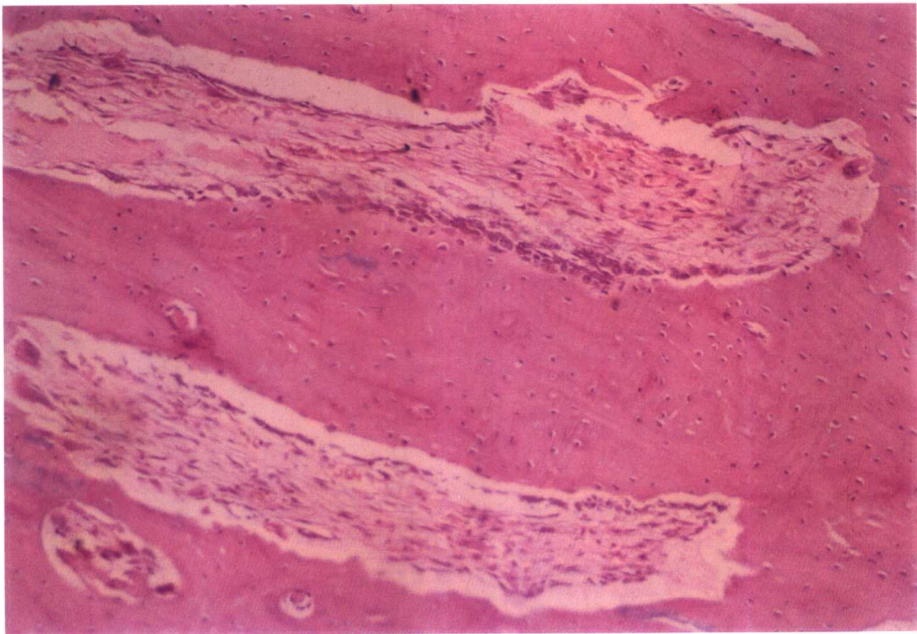


图 3-12 慢性氟中毒家兔，皮质骨内的病理性骨改建单元，其一侧密集排列着肥大的成骨细胞，另一端可见破骨性骨吸收（HE × 100）

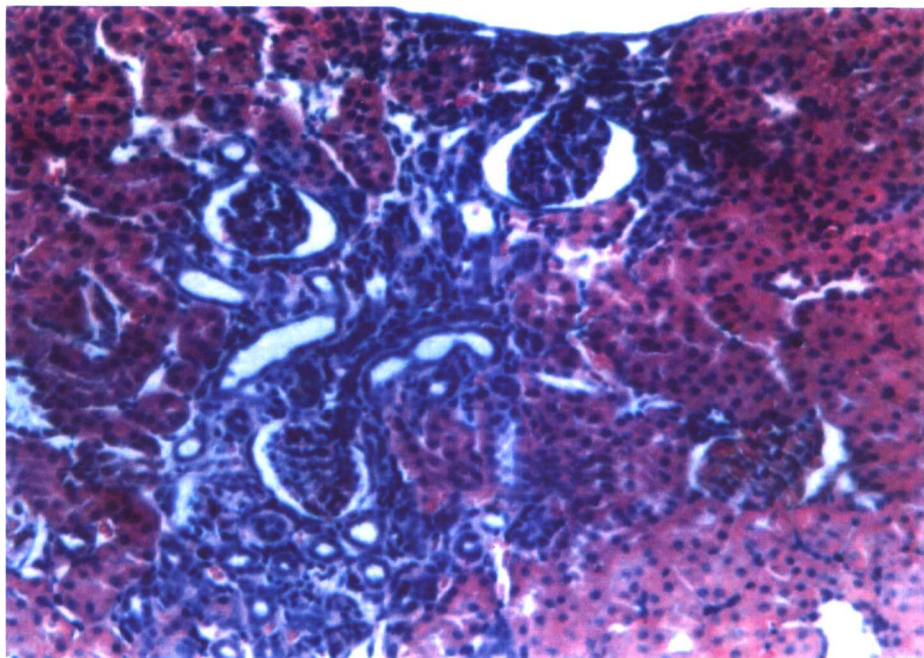


图 4-1 投氟组大鼠，肾小球周围可见一些近端肾管坏死后再生的上皮细胞，其核排列密集，胞质嗜碱，部分小管轻度扩张（HE × 100）

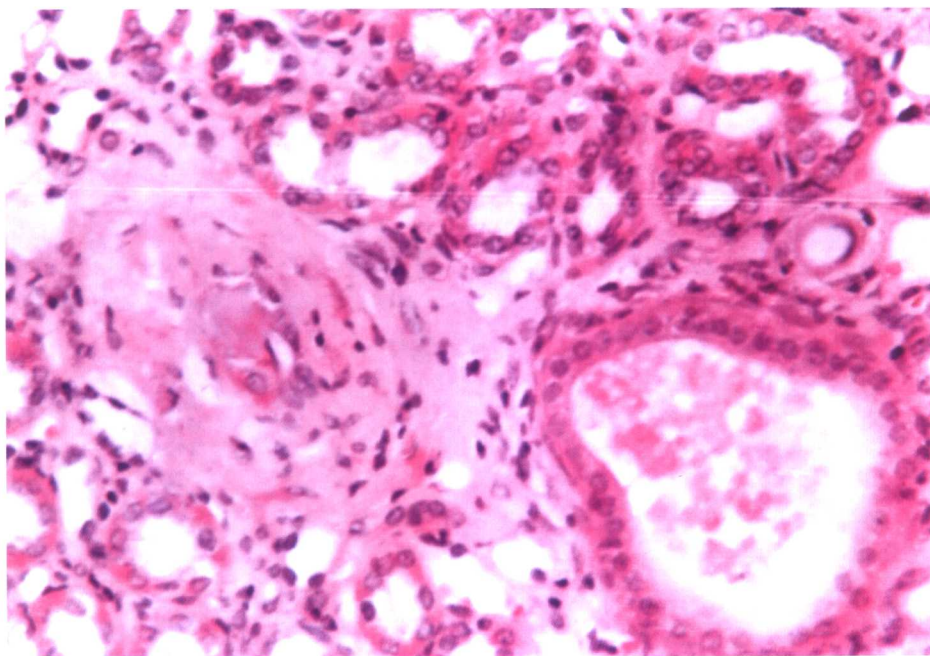


图 4-2 投氟组大鼠，肾髓质，图右下方可见扩张的肾小管，图左侧肾管呈闭塞状，其周围形成纤维化灶（HE × 100）

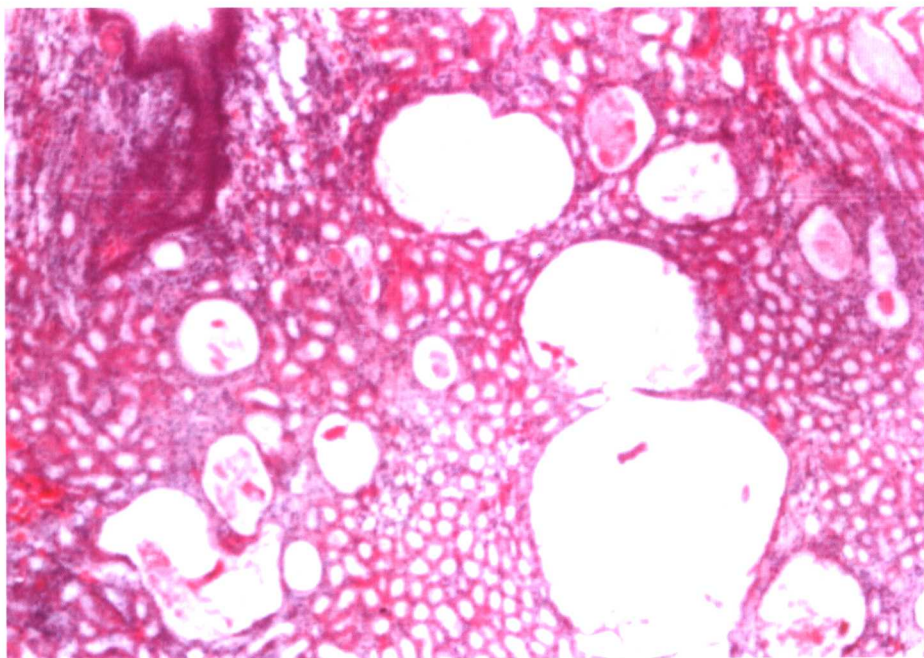


图 4-3 投氟组大鼠，肾髓质内肾小管成串扩张 (HE $\times 32$)

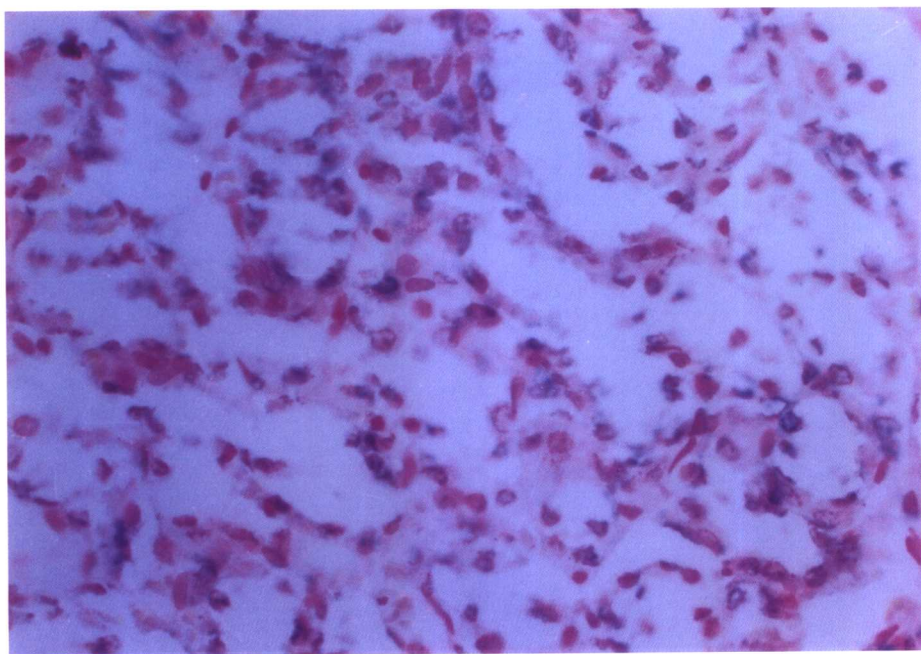


图 4-4 投氟组大鼠，肾髓质内肾小管可见较多 NBT/BCIP 染色阳性的凋亡细胞，蓝黑色色素颗粒沿核膜边集或凝集成块状 (TUNEL $\times 400$)

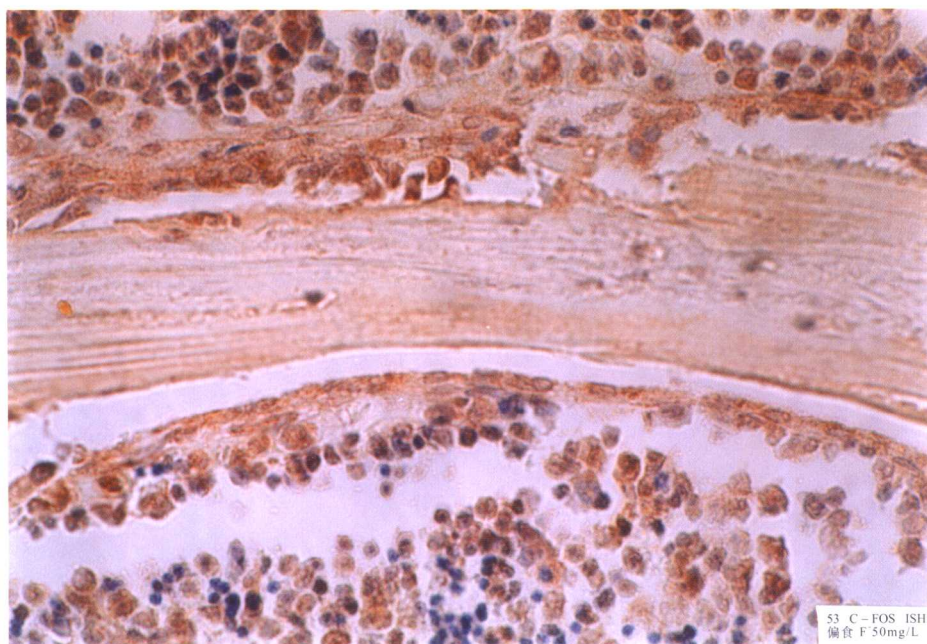


图 7-2 投氟组大鼠，脊椎骨成骨系细胞中 c-fos mRNA 呈强阳性表达，棕黄色阳性信号充满胞质（原位杂交 $\times 400$ ）

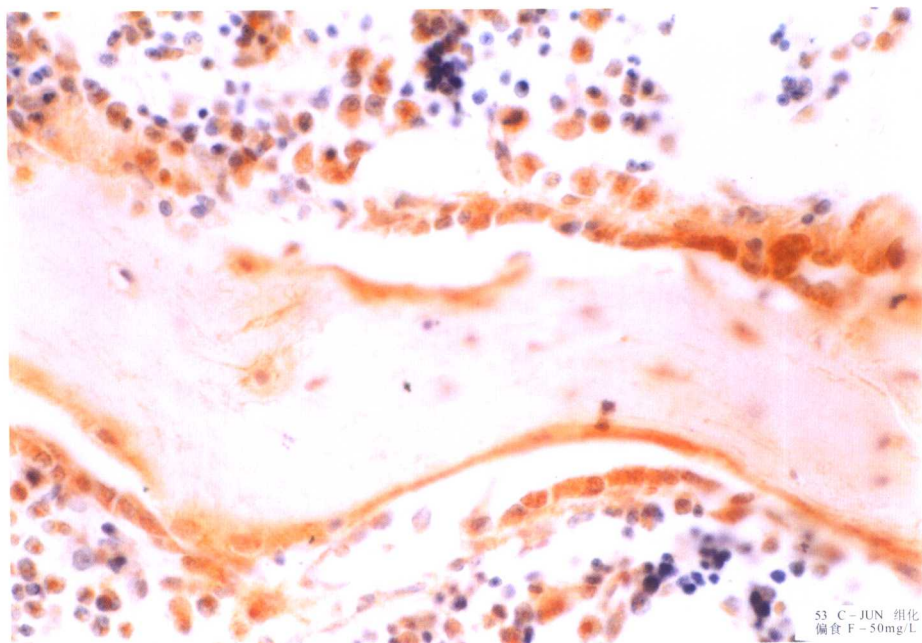


图 7-3 投氟组大鼠，脊椎骨成骨系细胞中 c-jun 蛋白呈强阳性表达，棕黄色阳性信号充满胞质及胞核（免疫组化 $\times 400$ ）

目 录

前言	i
第一章 地方性氟中毒概述	1
1. 地方性氟中毒（地氟病）的发现简史	1
2. 国外氟研究进展概况	2
2.1 对氟作为人体内微量元素的总体评价	2
2.2 国外氟研究现状和趋势	3
3. 我国地氟病研究概况	4
3.1 20 世纪 30 年代至 60 年代	4
3.2 20 世纪 70 年代至 80 年代	4
3.3 20 世纪 90 年代至今	5
第二章 地方性氟中毒的流行类型与影响因素	8
1. 地氟病的流行类型	8
1.1 饮水型	8
1.2 煤烟污染型	11
1.3 饮茶型	12
1.4 其他	13
2. 地氟病的影响因素	13
2.1 氟化物总摄入量	13
2.2 膳食结构与钙、镁	16
2.3 其他	17
3. 小结	18
第三章 慢性氟中毒的骨相损害	20
1. 慢性氟中毒时的骨转换	20
1.1 骨转换的概念	20
1.2 骨转换加速是氟骨症的重要特征	21
2. 氟骨症的骨硬化	21
2.1 骨硬化的病理概念	21
2.2 以骨硬化为主的氟骨症	22
2.3 氟骨症的骨硬化是成骨性活动增强还是破骨性吸收减退	22
3. 氟骨症的骨软化	23
3.1 骨软化的病理概念	23
3.2 以骨软化为主的氟骨症	24
3.3 氟骨症的骨软化属于“混合性”骨软化	24

4. 氟骨症的骨质疏松	25
4.1 骨质疏松的病理概念	25
4.2 氟骨症病变中骨吸收与骨形成的主从先后	25
4.3 氟骨症的骨质疏松属于“活动性骨质疏松”	26
5. 氟骨症的骨周软组织化骨	27
5.1 骨周软组织化骨的病理概念	27
5.2 骨周软组织化骨不属于骨硬化范畴	27
5.3 骨周软组织钙化、骨化的发生与低钙、甲旁亢有关	28
6. 氟骨症的软骨与关节损害	28
6.1 氟中毒时的软骨损害	28
6.2 氟性关节病	28
7. 小结	29
第四章 慢性氟中毒的非骨相损害	32
1. 非骨相损害在慢性氟中毒中的地位	32
1.1 非骨相损害并非慢性氟中毒的一个发展阶段	32
1.2 研究慢性氟中毒非骨相损害面临的问题	32
1.3 要区分在高氟环境中人体可能发生的改变和实验条件下氟的一般 毒性作用	33
2. 慢性氟中毒非骨相损害的人体病理资料	33
2.1 神经肌肉损害	33
2.2 内分泌腺损害	34
2.3 肾损害	35
2.4 心血管损害	35
3. 慢性氟中毒非骨相损害的实验研究资料	36
3.1 神经肌肉损害	36
3.2 内分泌腺损害	37
3.3 肾损害	38
3.4 肝损害	38
3.5 心血管损害	38
3.6 内耳、眼损害	38
4. 关于过量氟的“三致”作用	39
5. 慢性氟中毒与细胞凋亡	39
6. 慢性氟中毒肝、肾、血液蛋白质组研究	41
7. 小结	42
第五章 营养因素对地氟病的影响	46
1. 营养因素对地氟病有无影响	46
2. 几种主要营养素对慢性氟中毒的影响	47
2.1 蛋白质	47
2.2 钙	48

2.3 维生素 D	48
2.4 维生素 C	49
2.5 镁	49
3. 从发病机制看地氟病属于“钙矛盾疾病”	50
3.1 钙矛盾与钙矛盾疾病	50
3.2 地氟病与缺钙	51
3.3 地氟病与甲旁亢	54
3.4 地氟病与细胞钙离子内流增多	55
3.5 关于氟骨症发病机制的基本观点	57
3.6 对地氟病防治的启示	58
4. 小结	59
第六章 激素调节紊乱在地氟病发病中的作用	65
1. 甲状旁腺激素	65
2. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	67
3. 降钙素	68
4. 糖皮质激素	68
5. 类固醇性激素	69
6. 胰岛素	70
7. 甲状腺素	70
8. 其他激素	71
9. 小结	71
第七章 氟对成骨细胞的作用	76
1. 成骨细胞及其产物	76
1.1 成骨细胞的来源和家族谱系	76
1.2 成骨细胞的产物	76
2. 成骨活动增强在氟骨症发生中的作用	78
3. 氟对体外培养成骨系细胞的作用	78
4. 氟化物促进成骨活动的调节因素	80
4.1 趋钙激素在氟化物促进成骨活动中的作用	80
4.2 细胞因子在氟化物促进成骨活动中的作用	80
4.3 转录因子对成骨活动的影响	86
4.4 细胞内 Ca^{2+} 在氟化物促进成骨活动中的作用	89
4.5 一氧化氮在氟化物促进成骨活动中的作用	91
5. 大鼠成骨细胞永生生化及氟中毒相关基因表达的差异显示	93
5.1 大鼠成骨细胞永生生化	93
5.2 氟中毒相关基因表达的差异显示	93
6. 小结	98
第八章 氟对破骨细胞的作用	107
1. 破骨性骨吸收在氟骨症发生、发展中的作用	107