



氟中毒动物 生殖毒性研究

孙子龙 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

氟中毒动物生殖毒性研究

孙子龙 著



中国轻工业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

氟中毒动物生殖毒性研究 / 孙子龙著. —北京: 中国轻工业出版社, 2016. 12

ISBN 978-7-5019-8194-6

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 311812 号

责任编辑: 张 磊

策划编辑: 张 磊 责任终审: 劳国强 封面设计: 锋尚设计

版式设计: 宋振全 责任校对: 李 靖 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: 2016 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

开 本: 720 × 1000 1/16 印张: 12.25

字 数: 240 千字

书 号: ISBN 978-7-5019-8194-6

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

161107K1X101HBW

本书由山西农业大学青年拔尖创
新人才支持计划项目（TYIT201408）
资助出版

序 言

氟中毒是全世界广泛存在的一种人畜共患性地方病，亚洲、非洲、欧洲、北美洲、南美洲及大洋洲的 50 多个国家均广泛存在该病。在我国，饮水型、燃煤污染型和饮茶型三种地方性氟中毒病区遍布全国，受威胁人口达到 1.5 亿人，占到全国总人口的 1/10，是全国地方病重点防治对象。

动物氟中毒病的报道始于 1907 年，早期的研究集中于牙齿和骨骼的变化，因为牙齿的啮合不齐、骨骼的变形直接与生产相关，影响采食与劳作，导致动物营养不良，生产能力显著下降，最终死亡。1925 年，Schulz 和 Lamb 发现高氟与雄性生殖有确切的联系，从此人们开始关注氟中毒引起的生殖功能下降。但仅从实验动物证实似乎缺乏说服力，因为实验条件与现实毕竟存在有很大的不同。一直到 1994 年 *J Toxicol Environ Health* 发表了一项题为 “*Exposure to high fluoride concentrations in drinking water is associated with decreased birth rates*” 的生态学研究，文章指出在一些地区总生育力和氟含量呈负相关。这相当于为氟中毒的生殖毒性做了定性说明。虽然目前仍然缺少强有力的流行病学调查结果，但各国学者在实验室里不断证实着氟的生殖毒性。Inkielewicz 和 Krechniak (2003) 发现大鼠饮水摄入 25mg/L NaF 12 周后，血清中氟增加 2 倍，肝脏和肾脏中增加 7 倍，脑中 9 倍，而睾丸可达 12 倍。这说明除了 90% 的氟蓄积于牙齿和骨骼以外，睾丸是主要的蓄积器官。睾丸是雄性动物唯一的生精场所，经过复杂的精子发生过程，源源不断的精子从这里生成，再经过附睾的成熟，最终成为具有受精能力的精子。整个过程除了受到自身生殖系统的调控，还受下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的调控。基于此，我们可以提出一个问题：氟的作用是单靶点，直接影响睾丸的某一类细胞，或某一时间点上的精子；还是多靶点，通过渗透到各个部位，调控基因与蛋白，影响信号通路，对整个生殖系统造成破坏？按照目前的发现，应该是后者，这也为氟的生殖毒性研究加大了难度。

2007 年，笔者进入山西农业大学临床兽医系攻读博士学位，师从王俊东教授，开始了动物氟中毒的生殖毒性研究。王俊东教授自 1984 年在

南京农业大学读硕士研究生以来，32 年间一直从事动物氟中毒研究，发表相关论文 100 余篇，于 2007 年出版了《氟中毒研究》专著，同时在此研究基础上提出并形成兽医学下面的“环境兽医学”分支学科。作为王俊东教授的弟子深感荣幸！老师的淳淳教诲和言传身教、良好的实验条件和浓厚的实验室学术氛围促使每一个人都奋发向上、努力拼搏。笔者的博士学位论文《氟致小鼠精子损伤的分子机理研究》获得 2010 年度山西省优秀博士学位论文，为了更加全面地探究氟对生殖系统的影响，毕业后又陆续开展了氟对睾丸、附睾、精子及下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的毒性研究，其中有些研究补充了其他学者的观点，有些发现属于国内外首次提出，丰富了氟生殖毒性的机理内容，扩大了其研究范围，先后在 *Arch Toxicol*、*Chemosphere*、*Environ Toxicol*、*Fluoride*、*Biol Trace Elem Res* 及国内核心期刊发表论文 50 余篇。

本书所涉及的实验先后得到以下研究项目的资助：国家自然科学基金、教育部高等学校博士学科点专项科研基金、山西省自然科学基金、山西省高等学校优秀青年学术带头人支持计划、山西省研究生科技创新重点项目、山西农业大学青年拔尖创新人才支持计划项目、山西农业大学科技创新基金和引进人才科研启动项目。本书得以顺利出版与山西农业大学青年拔尖创新人才支持计划项目的资助和中国轻工业出版社的大力支持分不开，在此一并感谢。

关于生殖的基础研究尚在更新当中，氟的生殖毒理学也是不断发展变化的。同时，由于笔者能力水平有限，书中难免会有遗漏不当之处，敬请读者提出宝贵意见和建议，不吝批评指正。

孙子龙

2016 年 10 月

目 录

第一章 氟的分布与安全性.....	1
第一节 氟的分布.....	1
第二节 氟的安全性.....	6
参考文献.....	8
第二章 氟对睾丸的毒性作用	10
第一节 氟对睾丸形态结构的影响	10
第二节 氟对睾酮生成的影响	14
第三节 氟对睾丸细胞周期与凋亡的影响	19
第四节 氟中毒与睾丸的免疫豁免功能	22
第五节 氟中毒与睾丸的血睾屏障功能	27
第六节 氟对睾丸炎症反应的影响	30
第七节 氟对睾丸氧化应激的影响	34
第八节 氟暴露动物睾丸的 iTRAQ 分析	37
第九节 氟暴露动物睾丸的基因芯片检测	53
第十节 氟暴露动物睾丸的转录组测序分析	55
参考文献	58
第三章 氟对附睾的毒性作用	63
第一节 氟对附睾形态结构的影响	63
第二节 氟对附睾抗氧化能力的影响	64
第三节 氟对附睾紧密连接的影响	68
第四节 氟暴露动物附睾的 ITRAQ 分析	69
参考文献	94
第四章 氟对精子的毒性作用	96
第一节 氟对精子受精能力的影响	96
第二节 氟对常规精液品质的影响	98
第三节 氟中毒与精子超激活运动.....	104
第四节 氟对精子 ATP 生成的影响	109

第五节	氟中毒与精子趋化性功能·····	113
第六节	氟对精子染色质结构的影响·····	120
第七节	氟对精子氧化应激与凋亡的影响·····	124
第八节	氟暴露动物精子蛋白质组分析·····	129
第九节	氟暴露动物精子基因表达谱分析·····	135
第十节	氟暴露动物精子 Small RNA 测序分析·····	158
	参考文献·····	169
第五章	氟对雌性动物生殖健康的影响·····	176
	参考文献·····	179
第六章	氟对下丘脑 – 垂体 – 性腺轴的影响·····	181
	参考文献·····	187

第一章 氟的分布与安全性

本章摘要：氟具有很高的化学活性，在自然界中大多以氟化物的状态存在。因此，水、土壤、大气和动植物体内都含有氟。同时，自然界中的氟循环是一个相互转化迁移的过程。氟的地域性差异导致了氟中毒的发生，氟中毒是全世界广泛存在的一种人畜共患性地方病。在中国，氟中毒是危害严重的地方病之一，主要分为饮水型氟中毒、燃煤污染型氟中毒和饮茶型氟中毒，分布于我国的不同地区。长期以来，人们认为适量的氟可以增强骨骼的强度、预防龋齿等，以至于有一些国家和地区在社区饮水中添加氟，随着研究的深入以及流行病学调查的更新，氟的安全性又被重新提起。

第一节 氟 的 分 布

一、氟在自然界中的分布

氟是一种负电性强、性质极为活泼的非金属元素。氟分子的共价键很弱，因而氟有很高的化学活性。在常温下，氟几乎能和所有的元素化合，在自然界中大都以氟化物的状态存在，因而氟的化学研究，基本上集中于氟离子的研究。

在地球化学中氟是一个分散元素，在环境和生物体中有广泛的分布。氟是地球表面分布最广的元素之一，在构成地壳的各种元素中居第 16 位。地壳中氟的含量在 270 ~ 800mg/kg，主要存在于萤石、氟磷灰石、冰晶石、云母等。很多氟化物均溶于水，且溶解度较高，这一特性决定了氟有极强的地理迁移能力。因此，水、土壤、大气和动植物体内都含有氟。氟在自然界中的分布情况见表 1-1。

表 1-1 氟在自然界中的分布情况

分布	地壳	土壤	海水	地面水	地下水	动物体	植物体	人体
含氟量/(mg/kg)	270	200	1~12	0.2~0.5	3~5	3	40	3.5

资料来源：陈青. 氟化物与健康 [J]. 环境保护, 1976, 6: 37-39.

河水的含氟量一般均不高，在 $0.08 \sim 0.3 \text{ mg/kg}$ 。从引起地方性氟中毒的观点看，它的意义不大。湖泊水中的含氟量比注入该湖泊的河水含氟量要高 3.4 倍，这是按蒸发系数 3.4 计算的，干旱地区随着蒸发系数的增高相应地湖水含氟量也增高。从地方性氟中毒的观点看，地面水中对比研究有意义的是海水，地面水中氟化物最终注入海洋，并在此累积，海水由于蒸发面积大，蒸发作用强，所以含氟浓度约为地表水 10 倍，在 1.3 mg/kg 左右，如我国沿海地区的天津、苏北的地方性氟中毒就与海水浸淹有关。引起地方性氟中毒的各种水源中最有意义的要算地下水，地下水的利用一方面开发了水源，促进了农业的发展，方便了生活，降低了肠道传染病的发病率。另一方面，地下水的高氟环境也导致了地方性氟中毒的发生。

实际上人及动物所摄取氟的来源，除饮水之外，从各种动植物食品中摄取的氟也占有相当比例，饮水中的氟在消化道中的吸收率高达 90%，食物中氟的吸收率有 20%。而土壤中氟的含量状况直接影响粮食、蔬菜、水果等作物中氟的含量，进而通过食物链传递，影响动物性食品的氟含量，最终影响人体健康。

至于大气中的含氟量一般极少，仅为 $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，但火山喷射口的空气中例外。同时，工业区空气中也含有大量的氟。

自然界中的高氟区还和火山爆发有关。如美国阿拉斯加的卡特买火山，氟化氢占活动气体体积的 11% ~ 32%；维苏威和夏威夷的火山灰中氟化氢占 2.5%。火山气体和火山灰的影响范围可达几千公里，所以著名的火山区都是地方性氟中毒的流行区。冰岛的报告证明：每当冰岛火山爆发时，氟中毒的发病率就明显上升，火山静止期，发病率则逐渐下降。

还有一部分地方性氟中毒流行区和地震有关。地震时引起岩浆剧烈升浮。我国有些地方性氟中毒地区就位于地震带，如陕西的定边，宁夏的盐池，贵州的毕节等。

氟在自然界中的分布有时会被人为地打乱。氟化物在许多工业生产中起着很重要的作用，同时也是冶金工业污染大气的重要污染物之一。例如，铝厂用含氟量很高的冰晶石作熔剂电解时，在电解槽排出的烟气中含有大量的氟化物。使用萤石作熔剂的平炉烟气，使用含氟矿石烧结时排放出的烟气，也都含有氟化物。除冶金工业外，在用磷灰石或磷灰制造磷肥时，在其生产过程中，也能排放出来含大量氟化氢的烟气。氟化物又是制造玻璃、搪瓷和杀虫剂的原料，在这些物质生产过程中，也排出含氟化物

的烟气和氟尘。这些烟气中的氟化氢，则是污染大气的主要来源。而那些飘浮在大气中的细小灰尘在吸附氟化氢之后变为氟尘，降落下来，也会污染土壤、牧草、蔬菜、地面水等。

二、氟在人体内的分布

含氟及其化合物的气体、蒸气或粉尘由呼吸道进入人体，也可因吞下粉尘或饮用含氟量高的水和吃进含氟量高的食品，而经消化道进入人体。氟化氢也可经皮肤吸收。

自呼吸道进入人体的氟，经肺部进入血液；自消化道进入人体的氟，迅速由胃肠壁吸收进入血液。进入血液后，60min 血氟可达高峰，3~4h 后，尿中可出现进入体内氟的 20%~30%。血浆中的氟能透过微细血管壁进入体内各组织。据报告，当摄入的钙、镁、铝多时，可与氟形成溶解度较小的化合物，可降低吸收率的 50%，而从粪便排出。反之，当膳食中缺钙或普遍营养缺乏时，可使氟的吸收加强。多吃新鲜蔬菜及富含维生素 C 食物则有阻断氟中毒发展的作用。

氟在人体内的分布主要集中在骨骼、牙齿、指甲和毛发中，大约 90% 的氟积累于骨、齿中，骨骼中以长骨的含氟量最高。一般各组织中的含氟量与年龄成正比。肾脏是氟的主要排泄器官，进入体内的氟大约 85% 由肾脏排出，少量由粪便、汗腺排出，极微量氟通过毛发、指甲、乳腺排出。氟中毒除了典型的氟斑牙和氟骨症外，研究逐渐发现氟中毒还会导致大量非骨相系统损伤，如生殖系统、神经系统、免疫系统、肝脏、肾脏等。

站在物质大循环的角度看氟的迁移，如图 1-1 所示，自然界中的氟循环，是指氟在岩石圈、水圈、大气圈和生物圈之间的循环，以简单氟离子、氟化物、氟络合物等形式相互转化迁移的过程。地壳和上地幔是氟循环的起点，在高温高压条件下，岩层被熔融，氟以岩浆为载体不断流动，岩浆在地壳的薄弱处侵入围岩或沿着深大断裂进入上地壳，或者以火山形式喷出地表，氟也随之进入到地表，进入大气、水、土壤、动植物、人体。同时，地球的另外一些地方则发生着氟物质从地球表生环境向深部环境的反向运动，岩石中的氟在风化、侵蚀以及人类活动等作用下被释放出来，进入土壤、水、大气中，经由食物链在生物之间流动，最终被微生物分解，回到自然环境中；大气中的氟可被动植物吸收后分解返回自然，或

随降雨进入岩土及地下水中；溶解性的氟，随水流进入江河湖海，并沉积在海底，可在大洋板块边缘俯冲进入地壳深处；沉积在陆地的含氟岩土也可在板内断裂带随下降盘进入地下。

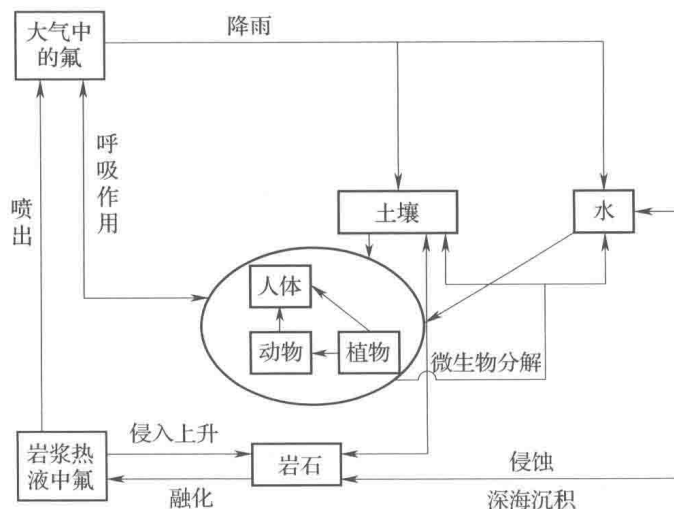


图 1-1 自然界中氟循环示意图

资料来源：李学问等，自然界和人体中氟的来源及其循环探讨 [J]. 科技展望. 2015, 22: 219-221.

三、地方性氟中毒的地理分布

氟是卤族元素，电负性强，以多种化合物的形式存在于自然界中，分布极广。由于其化学性质非常活泼，导致氟的安全范围极窄，稍有过量就会引起毒性作用。正因为如此，氟中毒是全世界广泛存在的一种人畜共患性地方病，亚洲、非洲、欧洲、北美洲、南美洲及大洋洲的 50 多个国家均广泛存在该病，特别是在全世界经济不发达的高氟地区其危害更大。

国务院办公厅 2012 年转发《全国地方病防治“十二五”规划》，我国是地方病流行较为严重的国家，31 个省（区、市）不同程度地存在地方病危害，主要有地方性氟中毒、地方性砷中毒、大骨节病和克山病等。其中，饮水型地方性氟中毒病区分布于 28 个省（区、市）的 1137 个县（市、区），受威胁人口约 8728 万；燃煤污染型地方性氟中毒病区分布于 13 个省（市）的 188 个县（市、区），受威胁人口约 3582 万；饮茶型地方性氟中毒病区分布于 7 个省（区）的 316 个县（市、区），受威胁人口

约 3100 万。

地方性氟中毒成为我国流行最为广泛、病情最为严重的重点地方病之一。我国大陆除了上海市和海南省之外，其余省份均有不同程度的地方性氟中毒流行，其中饮水型氟中毒分布最为广泛，分布在我国长江以北的广大平原地区；燃煤污染型氟中毒分布在我国西南的山区；饮茶型氟中毒分布在我国西部具有大量饮用砖茶习惯的少数民族聚居地区。

1. 饮水型地方性氟中毒的分布

(1) 浅层潜水高氟区 这种高氟地区在地球分布极为广泛，在我国分布在长白山以西，长江以北的广大区域内，包括东北西部平原、华北平原、西北干旱盆地以及华东、中原、新疆、青海、西藏的部分地区。

这些地区的主要特点是形成带状形流行分布，从黑龙江省西部起，经吉林的白城地区，辽宁的朝阳，内蒙古的赤峰，河北的怀来、阳原，山西的大同、运城，陕西的榆林、定边，宁夏的盐池、同心，甘肃的河西走廊，青海的柴达木，延伸到西藏的盐湖。构成由东北向西北、西南的广大病区带。

(2) 深层高氟地下水地区 这类地区特点通常是存在分散型分布，但也有连接成片的，最典型的就是渤海湾一带。如天津的塘沽、大港，河北的沧州，南至山东的德州，北至辽宁的锦县等一些地区。

据调查发现天津市 700m 深的地下水氟含量仍然很高。河南的开封、宁夏的同心县等个别地区也有深层高氟地下水存在。

(3) 富氟岩石和氟矿床地区 这类地区主要是与当地存在的萤石矿、磷灰石矿或冰晶石矿有直接关系，如辽宁义县，浙江义乌、武义，河南洛阳、信阳，内蒙古赤峰，山东烟台，四川的石祁、冕宁，云南的昆明，贵州的贵阳以及新疆的温宿、拜城等地区。

(4) 地热和温泉高氟水地区 主要是地壳环境中的地热和温泉水含氟量几乎也都很高。在我国从东北到南方沿海地区几乎都有散在的分布。辽宁的兴城、熊岳、锦县等，河北的怀来、遵化，山东的临沂，内蒙古的宁城、敖汉旗，陕西的临潼，新疆的温泉地区，湖北的英山，广东的丰顺，福建的龙溪，西藏的左贡等。病区是散在型分布在温泉的周围一带。

2. 燃煤污染型地方性氟中毒的分布

这种类型也是我国存在的“独有”的一种病区，是当地居民长期使

用“无排烟道”的土炉或土灶，燃烧含氟量较高的石煤，取暖、做饭或烘烤粮食、蔬菜等，导致室内空气受到严重的氟污染，如家中的粮食、蔬菜、饮用水等主要食物，长期接触，导致使人体摄入过高的氟，而引起发生的慢性氟中毒。

这类病区主要分布在长江两岸附近及以南的边远山区。重病区集中在云南、贵州、四川省交界的山区。目前发现的病区有：云南、贵州、四川、重庆、湖北、湖南、陕西、河南、江西、山西、广西、浙江、辽宁、北京 14 个省、自治区和直辖市。

3. 饮茶型地方性氟中毒的分布

这种类型也是近年来才被重视的一种病区类型。它是由于居民习惯饮用砖茶或用砖茶泡成的奶茶或酥油茶。

由于砖茶中的含氟量很高，长期大量饮用，造成体内氟大量蓄积，而引起慢性氟中毒。这类病区主要分布在四川、青海、西藏、新疆、内蒙古、云南等省、自治区的少数民族地区。主要民族包括：藏族、蒙古族、哈萨克族、维吾尔族、羌族、部分汉族等。

第二节 氟的安全性

长期以来，人们认为氟是人体所必需的微量元素，适量的氟可以增强骨骼的强度、预防龋齿等，以至于自 1945 年以来，世界上许多地区广泛实施饮水加氟用来预防儿童龋齿。比较具有代表性的是美国的饮水加氟。

1909 年 McKay 医生检查了两千多名儿童的牙齿，发现 87.5% 的儿童有不同程度的着色和斑点，被称为“Colorado Brown Stain”（科罗拉多棕色着色，也就是氟斑牙），然而，这些儿童较少患有龋齿，后来有人调查得知这是因为他们来自于水氟较高的地区（2 ~ 13.7mg/L），1945 年 1 月 25 日美国开始在密歇根州的大急流城（Grand Rapids）进行社区饮水加氟，至 1951 年变为美国公共卫生署的一项官方政策，1960 年有 5000 万美国居民在引用氟化水，到 2006 年，占到 61.5% 的居民饮用了社区水系统提供的氟化水，至 2012 年，这个比例达到 67.1%。美国疾病控制中心认为社区饮水加氟是 20 世纪十大公共健康成就之一。正如初期的发现一样，预防龋齿的同时加重了氟斑牙的发生，随着饮水加氟的进行，一项全

国调查发现 40% 的儿童牙齿出现条纹或斑点,使得美国政府在 2015 年 4 月,将原来的 0.7 ~ 1.5mg/L 的规定降低至最低推荐剂量 0.7mg/L。

除了美国,法国、阿根廷、墨西哥、斯里兰卡、利比亚、加蓬、塞内加尔、坦桑尼亚、津巴布韦等也实施饮水加氟。还有一些国家曾经实施,现在已经停止的有德国、芬兰、荷兰、瑞士、瑞典、日本等。2014 年 8 月,以色列停止了饮水加氟,声称:只有 1% 的水用来饮用,99% 的水用于工业、农业及其他,而且有科学证据表明过量氟有损健康,当饮水加氟时,无法控制氟的摄入量,强迫很多不愿意摄氟的人群也摄入了。我国广州市 1965 年开始自来水加氟,到 1983 年因出现慢性氟中毒而停止了,经过 18 年的饮水加氟儿童氟斑牙患病率竟达 52%,龋齿患病率平均在 42% 左右,与加氟前比较未见明显降低。

关于饮水加氟,中国疾病预防控制中心主任孙殿军指出有两点需要进一步研究澄清:① 氟是不是人体必需微量元素,世界卫生组织(WHO)曾公布氟在防龋方面是必需元素,但在维持生命新陈代谢方面是不是必需元素呢?② 绝大多数研究证实,氟化物对儿童防龋作用是显著的,但对成人有无防龋作用不是很清楚,氟化的自来水不单供儿童饮用,也强制成人饮用。

人类为什么长期以来不能认识氟中毒的病因呢?这与元素氟的理化特性有关。由于氟是最活泼的元素之一,在自然情况下,它总是与一切其他元素结合在一起,构成各种氟化物,氟化物又很稳定,难以把氟从中分离出来加以识别,因而人类迟迟不能找出氟中毒的原因。直至 1886 年 6 月 21 日,法国化学家 Henri Moissan 用电解法分离出氟,这才对它开始有了认识。1931 年 Laty 等人发现饮水中含氟量高是引起牙齿上斑釉的原因,搞清了氟与氟斑牙的关系,1932 年丹麦学者 Moller 等人报道了氟引起的骨硬化,并提出了 Fluorosis(氟中毒)这一名词,并延续使用至今。

氟对人体生理作用的安全阈是很狭窄的,一旦过量就会使氟离子在体内蓄积。机体为了维持氟在体内的平衡,就必须打破原来的平衡,以建立新的平衡,这样就会引起机体一系列的代谢紊乱,对人体各种组织的正常生理功能造成损害。

1930 年 12 月,发生在比利时马斯河谷的烟雾事件中有数千人中毒,致死 60 人。Van Leuwen 和 Roholm 认为氟的污染是一个主要因素,由于

空气中氟的污染可增加其他毒物的毒性,因而引起了这场灾难。1948年美国多诺拉镇的烟雾事件,中毒6000人,致死17人,Borough认为氟是主要的一个原因,且观察到受害者血氟的浓度是正常的12~25倍。Largent指出:氟化物污染的空气有加剧上呼吸道感染的作用,因而有上呼吸道患者受害尤甚。

2006年出版的 *Fluoride in Drinking Water: A Scientific Review of EPA's Standards* 一书是由美国国家科学研究委员会(United States National Research Council)饮水中的氟委员会(Committee on Fluoride in Drinking Water)编写,由美国国家学术出版社(National Academies Press)出版,书中从氟对牙齿、骨骼肌、生殖发育、神经、内分泌、胃肠、肾、肝、免疫系统、遗传毒性、致癌性等诸多方面进行了详尽的论述。然而,目前的问题在于还不能制造出一种完全去氟的饮食,供给试验动物作研究之用,所以氟对动物(包括人类)的生理功能还有待于进一步明确。由此可见,氟的安全性问题是一个需要长期讨论的话题。

参 考 文 献

- Barbier O, Arreola - Mendoza L, Del Razo LM. Molecular mechanisms of fluoride toxicity [J]. *Chem Biol Interact* 2010, 188: 319 - 333.
- Doull J, Boekelheide K, Farishian BG, et al. *Fluoride in Drinking Water: A Scientific Review of EPA's Standards* [M]. Washington: National Academies. 2006.
- Jagtap S, Yenkie MK, Labhsetwar N, et al. Fluoride in drinking water and defluoridation of water [J]. *Chem Rev* 2012, 112: 2454 - 2466.
- Perumal E, Paul V, Govindarajan V, et al. A brief review on experimental fluorosis [J]. *Toxicol Lett* 2013, 223: 236 - 251.
- 陈清. 氟化物与健康 [J]. *环境保护*, 1976, 6: 37 - 39.
- 李学问, 卢天梅, 宁立波, 等. 自然界和人体中氟的来源及其循环探讨 [J]. *科技展望*, 2015, 22: 219 - 221.
- 马艳然. 氟的环境化学 [J]. *沧州师范学院学报*, 1985, 1: 32 - 36.
- 孙殿军, 高彦辉. 我国地方性氟中毒防治研究进展与展望 [J]. *中华地方病学杂志*, 2013, 32 (2): 119 - 120.
- 孙殿军. 饮水加氟须慎重 [J]. *中国地方病学杂志*, 2002, 21 (6): 510 - 511.
- 田爱欣, 王玮. 微量元素氟和人体健康 [J]. *中国食物与营养*, 2008, 3: 53 - 54.