

地方性氟中毒专辑

(三)

西安医学院附属二院

一九七九年七月一日

3475

编者的话

地方性氟中毒是一种严重危害人类健康的地方病。发病地区遍布世界各地，我国南北方一些省（区）亦相继发现。为了总结交流经验，进一步展开防治工作，我们收集、翻译、整理了国内外有关本病防治科研方面的文献资料共80万字，汇编成册，供作参考。

第一册为国内部分，基本上收录了建国以来的我国资料，共53篇32万字。以省为序进行编目，以利彼此了解与联系；第二册为国外部分，主要是英、俄、日的有关资料译文，共57篇38万字。以国家为序进行编目，以帮助了解有关国家的动态；第三册为国内外文献综述，附录及文献。

本汇编在学术观点上，贯彻“百花齐放，百家争鸣”的方针，兼收并蓄，编者未加评论；在内容上力求客观全面地反映各地的实际情况，故小部分内容可能会有重复。

由于成集时间短促，编者水平有限，缺点错误之处请读者多加批评指正。

汇编过程中，一些兄弟省市有关单位给我们以热情的鼓励和大力的支持，提供了宝贵的经验和资料，在此表示感谢。

成册后，校审中仍发现部分文稿内容有误，因时间关系，未能全部纠正或删除。请

编 者

一九七九年七月一日

内容简介:

地方性氟中毒是在特定的地理环境中, 由于人或动物长期摄入超过生理需要量的氟化物, 而引起的一种慢性中毒疾患。临床上主要表现是氟斑牙和氟骨症。是一种严重危害人类健康的地方病。

本汇编系统的收录了国内外有关本症的文献资料。分三册汇编, 第一册为国内资料; 第二册为英、俄、日译文; 第三册为氟中毒及其防治文献综述, 主要参考文献及附录。内容丰富, 对了解国内外有关地方性氟中毒资料及动态有一定的参考价值。

目 录

氟中毒及其防治综述.....	上官存民 姜元川 (1)
----------------	--------------

附录:

1. 氟中毒简史表.....	(23)
2. 各国天然水源中氟含量表.....	(30)
3. 氟化物的测定.....	(31)
一、水中氟化物的测定.....	(31)
二、土壤、粮食、蔬菜中氟化物的测定.....	(33)
三、血中氟化物的测定.....	(34)
四、尿中氟化物的测定.....	(36)
4. 人类牙齿生长发育的时间表.....	(37)

文 献

氟中毒及其防治综述

西安医学院附属二院 上官存民

第四军医大学口腔系 姜元川审校

氟化物广布于自然界，约占地壳组成的0.1%。氟是人体生命活动所必需的微量元素。但摄入超过生理需要量的氟，则会发生中毒。氟中毒分急性中毒和慢性中毒两种。急性中毒多为职业性，慢性中毒则多为地方性。氟中毒的临床表现极为复杂。但在牙齿方面主要表现为氟斑牙，在骨骼方面则主要表现为氟骨症。氟骨症以骨质硬化或疏松为其病理特征。临床上主要表现为骨关节疼，僵硬、变形，以及引起神经系统的合并症，严重者截瘫。

地方性氟中毒的病区遍布世界各地，我国南北方一些省市也发现流行，是一种严重危害人类健康的地方病。工业性氟中毒的危害亦颇严重，且随着氟化物日益广泛的应用，氟危害的机会也势必增加。

氟中毒的防治国内外已有不少研究和报告，受到了比较多的重视。当前，我国人民万众一心，正在为实现四个现代化而高歌猛进。在这伟大的新长征中，讨论氟中毒的防治，具有一定的深远意义。本文依据我们的临床实践，结合系统的文献复习，对氟中毒及其防治作如下综述，供作参考。

自然界的氟(2,4,5,46,47,48,54,75.)

氟化物在自然界分布极广，已知的氟矿就有100多种，主要有萤石，冰晶石，氟磷灰石，云母和电气石等。这是由于氟的离子半径同羟基离子半径相等，具有很强的亲和力与成矿能力。按戈尔德施密特的元素地球化学分类，氟属亲石元素。除惰性元素外，它几乎能与所有元素相互作用，故能形成如此众多的化合物或络合物。

土壤中的氟主要来源于岩石。氟在岩石中的含量与岩石的种类有关：酸性岩含氟化物的量是 $8 \times 10^{-2}\%$ ；中性岩含 $5 \times 10^{-2}\%$ ；基性岩含 $3.7 \times 10^{-2}\%$ 。岩石经长期的风化和大气淋溶而不断向土壤中释放氟。土壤中含氟量，资料不一，一般为10~7000ppm，而最常见者为50~800ppm（四川地理研究所）。分难溶与可溶两类：难溶性者主要是氟化钙，可溶性者主要是氟离子或氟与铝、铁、钙、镁、砂等形成的络合物。

水体中的氟来源于岩石，土壤，工业污染等。天然水源中氟化物的含量差异很大，受许多因素的影响。如干旱少雨地区，蒸发作用强烈，水氟容易浓缩达中毒浓度。而雨量丰沛的湿润地区，水的补给充足，地下水多呈非饱和的自由水，氟含量则很低。水中氟离子的量与钙镁离子的比值呈负的相关关系，即钙低镁高时，氟离子含量则高；钙高镁低时，氟离子含量则低。氟在水中存在的形式，取决于水的PH值，在碱性水中，氟呈

离子状态；在酸性水中，氟则以可溶性的络合物形式存在。不同水体中的氟含量亦不同。如海水含氟量常为0.03~1.35ppm；河水常为0.3ppm；雨水中含氟约0.1ppm（山县登，1977）；湖水的含氟量可等于注入该湖的河水含氟量的3.4倍左右。

大气氟主要是氟化氢，遇水后形成氟氢酸，随雨雪降落至地面或海洋，部分被植物吸收，部分被土壤截留。在自然条件下，大气含氟约0.01微克/米³。受工业污染区或火山地区，大气含氟量显著升高：火山灰含氟720毫克/米³，工业污染区含氟量常可达36微克/米³。大气中最高容许浓度为0.03毫克/米³。

人体中的氟^{1,2,3,4,7,8,49,51,62,75,80,86,89,53,55,57.}

氟不仅是人类营养所必需的微量元素，也是人体组织中的成份。人体内的氟主要来自饮水和食物，其次是空气、药物和工业污染物。几乎所有的地表水和食品中都含有氟。饮用含氟1.0ppm的水，每日纳入氟化物的量是：1~3岁的儿童为0.39~0.56毫克；10~12岁为0.81~1.165毫克；成人1.0~2.5毫克。有人计算过，成人每日摄入的氟化物，30%左右来自食品，65%来自饮水。人体每日需氟量约为1.0~1.5毫克。致死量文献报告不一，国外文献报告为5克⁽³⁾（以NaF计算）我国姜元川氏在小白鼠实验中的结果是：

	NaF	SnF ₂
LD ₅₀	50.009毫克/公斤	40.04 毫克/公斤
LD ₅₀	28.874毫克/公斤	28.991毫克/公斤
LD ₅₀	86.613毫克/公斤	66.94 毫克/公斤

氟能经胃肠道，肺，皮肤吸收。Carlson给两个受试的成人，摄入用F¹⁸标记的氟化物1毫克，然后在腹部放置一个轻便计数器，发现氟离子能被迅速吸收，并在60分钟内，血浆中放射性氟化物达最高浓度。Edward从三个健康成人受试者观察到，各种不同氟化物的吸收率分别为：氟化钠水溶液为96%；氟化钙水溶液为97%；氟化钙粉为62%；骨粉为37%；冰晶石为77%；磷酸盐岩粉为87%。Meclure发现水中可溶性氟化物的86~97%可被迅速吸收。Weddle等证明：饮水与食品中化学成分对氟吸收的影响是：钙、镁、铝含量高时，氟能形成难溶性的盐，使氟从粪中的排出增加。铝、锰、钒等离子不影响氟的吸收，但牛奶在胃中的凝集作用使氟的吸收减少。实验研究已经阐明，氟在胃肠道和呼吸道中的吸收机理是通过直接的扩散作用。在皮肤由于氟能与其白蛋白结合，故吸收的量极微。工业环境中，大多数气态或粉尘形式的氟化物能经肺吸收进入体内。粉尘吸收的方式与气体一样。

无论由那种途径吸收入血的氟，蓄积和排泄约各占一半（Largen，1959）。血浆中氟化物含量的中数，介乎于0.14~0.19ppm（Singh，1960）。氟在血中以两种形式存在，一是与白蛋白结合，占75%；一是离子状态的，占25%。两型间保持着动态平衡。血氟又由骨对氟的沉积和肾对氟的排泄维持恒定。血氟的形态还受CO₂张力和钙离子浓度的制约。当PH值升高或钙离子浓度增加，结合状态的氟亦随之增加。人体中的氟，只有离子状态才具有生理作用。正常人血氟量约0.1ppm，但资料很不一致。一般说，全血为28微克/100毫升，血浆为28微克/100毫升，红血球为27微克/100毫升。

一、硬组织中的氟:

氟与硬组织具有特殊的亲和力,不论其摄入量的多少,约有一半的氟被硬组织同化而蓄积。人体内硬组织蓄氟约占氟总量的96%。氟离子又是骨骼其它成份(如钙、镁、磷等)在骨中增加到稳定状态之后,依然能继续进入硬组织的唯一元素。

Zipkin测定:当水氟含量为1.0ppm时,骨氟量为2250~3230ppm;水氟含量为2.6ppm时,骨氟量为4320~5980ppm;水氟含量为4.0ppm时,骨氟量为6293~5980ppm。骨组织积氟与饮水关系也比膳食关系更为密切。因为膳食中的氟量受食物中其它成份的影响,如钙、镁与氟结合形成难溶性盐时,使氟从粪中的排泄量增加。膳食中之硫酸根,磷酸根,铁离子等则促进氟的吸收。

生长活跃的骨比静止状态的骨含氟量高。骨干部的松质骨比密质骨结合氟快。10岁前的儿童氟蓄积主要在骨与牙齿两者之中。但当牙齿形成后,氟便主要蓄积在骨骼之中(George)。骨中氟的蓄积还随年龄而增加,但也不是无限度的。Edward指出:骨氟是可逆的,即骨氟与血氟保持着动态平衡。

氟在骨中蓄积的方式:多数学者不同意Roholm曾经提出的氟与钙直接结合后沉积于骨中的看法,而是通过如下两种机制进行的:(1)氟离子与骨矿物结晶表面的羟基和重碳酸盐离子进行交换,从而发生比较迅速的沉积(Neuman, 1950; Megirian, 1951)。(2)在成骨与破骨过程中,氟离子掺入骨矿物结晶的晶格之内。正常骨组织是由胶原蛋白、骨粘蛋白和硬蛋白共同构成的有机骨胶,由钙磷等构成的无机质骨盐以及水共同组成的。在成骨时,有机质先形成一个准备成核作用的母质,然后,无机离子沉积在母质之内。由于氟离子在大小、形状方面和羟基相同,所以能在羟磷灰石的晶体中把羟基的一部或全部置换。所以在骨的矿化阶段,羟磷灰石与氟磷灰石是共存的。Neuman提出氟离子进入骨磷灰石的过程可分为如下三步:第一步是氟离子与磷灰石结晶体外壳上的一个离子或极化的分子交换;第二步是氟离子与磷灰石表面的离子或基团交换;第三步是存在于结晶体表面的离子,在重结晶时逐渐进入结晶体的内部。

氟在牙齿中蓄积的过程同在骨中基本相似。但因牙釉质中没有血循环,所以氟纳入作用差不多在30岁以后完全停止。牙本质中氟含量是釉质的三倍。牙本质中氟最高浓度在髓的表面,越向外浓度越低;而釉质中氟则主要聚积在表面,越向内浓度越低。氟进入牙齿的过程是在以下三个阶段发生的:第一阶段,牙形成时;第二阶段,矿物化时;第三阶段,矿物化后期及之后。

关于氟的防龋作用,有很多差不多共同被强调的理论:①氟化物可抑制某些口腔细菌的滋生,如对乳酸杆菌的抑制,从而使其产酸减少;②氟化物可抑制很多种酶的活性,其中包括与产酸有关的酶(如烯醇化酶);③氟化物可降低釉质在酸中的溶解度,因其能使釉质中之羟磷灰石变成氟磷灰石;④氟化物能改变牙齿的生理性反应,生理性防御机制等。

二、软组织中的氟:

氟在软组织中的分布既迅速又普遍。新鲜的人类软组织正常含氟范围为0.5~1.0Pm。Largent和Heyroth每日给受试的成人摄入氟化钠12—25毫克,发现吸收后37~48%可蓄积在软组织之中。但软组织中的含氟量并不随饮水中的摄入量的增加而增加。

动脉中的氟含量比其它软组织高，且随年龄而增加，这可能因动脉粥样变及钙化随年龄而增加之故 (Call, 1965)。摄入0.4PPm氟浓度的水时，一般不会造成心、肝、肾、脾等脏器的蓄积。在一定限度内增加水氟浓度，上述脏器的含氟量亦不增加 (Edward, 1960)，但浓度过高时将发生脏器损害。

三、氟的排泄：

肾脏是氟的主要排泄器官，故尿氟排出量约占氟总排出量的87%，其余由粪、汗、乳汁、唾液以及由于毛发指甲的更迭而排出。

1. 尿氟：尿氟的排出非常迅速。摄入约三小时后便有20%的氟排出。摄入量稳定的人，尿氟浓度与饮水浓度相近。而生活在高氟区的人群，额外量的氟约一半被骨吸收，所余则迅速由尿排出。这种迅速的排泄作用是机体避免中毒的一种自卫作用。Zipkin指出：尿氟排泄极不恒定，最初四小时排泄最快，其后排泄速度逐渐减慢，到八小时左右，每小时外排约0.1毫克。

关于肾脏排氟的机制：Carlson认为：快速的排泄是由于肾小管的重吸收不足所致。尿的排泄受摄入量；氟在体内存在的形式；接触氟时间的长短；肾功能状态；以及年龄、性别、妊娠、生理状态等因素的影响。

尿氟与摄入量的关系：摄入量稳定的个体，由于每日膳食组成与饮水量的不同，初期尿氟上下波动，几个月后，摄入量与骨中含氟量、尿排氟量三者之间达稳定状态后，尿氟可低于1~2PPm。接触高氟的人群，尽管尿氟浓度亦高，但随后仍要趋于相对地稳定状态。Mellure报告尿氟与饮水氟浓度的关系是：饮用少量或无氟水时，尿氟含量为0.2~0.5PPm；饮用1.0PPm水时，尿氟为0.5~1.5PPm。机体处于氟平衡状态后，每日尿氟排出量基本上与总摄入量相等。其实，尿氟水平与吸收量的关系比摄入量要更为密切。

年龄与尿氟的关系：Ham等观察：不同年龄组儿童的尿氟排泄规律是：婴儿从尿中排出的氟量为每日摄入量的32~50%；5~6岁为10~12岁排出量的一半；1~12岁期间尿氟量随年龄而增高。年龄大的人比年龄轻的人，氟的吸收和排泄均延迟。这是由于高龄者对氟代谢调节机制减退之故 (Palha, 1977)。即使年龄相同，生活在同一条件下的人群，尿氟的排泄量亦不尽相同。正常人尿氟平均值为1.26PPm，波动范围为0.48~4.4PPm (国内资料)。

2. 汗氟：

汗氟量依摄入量而定，但一般低于尿氟的水平 (Mellure)。常温下汗氟量微不足道，但在炎热的环境中，汗中可排出体内氟的50%，从而成为机体氟平衡调节的重要环节。

3. 乳氟：

氟是人类乳汁中的正常成份，含量为0.01~0.02PPm。目前尚不清楚乳氟对婴儿健康的确切意义。

4. 唾液氟：

唾液中的氟含量，一般混合唾液为0.01~0.05PPm，略低于血氟量。唾液氟可能在牙釉质表面的氟沉积中有某些作用。

5. 头发氟:

正常人发中含有微量的氟,其含量随摄入量而增加(Krechniak)。发氟水平的升高,还取决于吸收途径和所给予氟化物的物理化学性质。呼吸道比其它途径的吸收更为有效。Krechniak对职业性暴露于氟化物中的一些焊接工人的调查发现:暴露时间与发氟量呈正比关系。他还认为:发氟量可作为慢性氟接触的观测指标,对急性氟中毒则无诊断意义。

四、氟对人体的生理作用:

氟是人体生命活动所必需的微量元素。人体各组织中都含有氟。然而,有关氟对人体的生理作用至今仍然了解甚少。Molindon等通过动物实验发现:低氟或无氟饲料能使动物发育生长明显减慢,体重减轻,龋齿发病率升高。目前已知,氟对于牙齿和骨骼健全的结构形式是必需的;氟与神经兴奋性的传导功能有关;氟与钙磷代谢、甲状旁腺功能、细胞酶系统以及人类的生长繁殖过程亦有关系。

氟的毒理与病理 (1—4, 7—26, 58, 55, 65, 51, 53, 72, 35, 44,)

一、毒理作用

氟对人体的毒性作用,可能是一次大剂量的急性损害,也可能是长期慢性累积的结果。Roholm在引证了许多作者的实验性资料之后指出:慢性实验性氟中毒可损害肾上腺、胃肠道、粘膜、肝、脾、脑垂体、睾丸或卵巢。Smith等列出了空气、饮用水,食品中氟含量及其对机体的影响表(表I)。长期以来在应用氟化物治疗骨质疏松症中,胃肠道中毒症状也是屡见不鲜的。Williamsburg I.S.F.R会议曾集中讨论过氟化物对靶器官的毒性问题。已知氟化物本质上是一种原生质毒物,对人体的毒性作用是多方面的。兹分述如下:

1. 氟化物是一种原生质毒物。极易透过各种组织的细胞壁和血球,与原生质结合而具有破坏原生质的作用。高氟状态下,细胞的通透性增加,细胞内钠离子外漏。红细胞亦能产生凝集现象。

2. 抑制酶的活性:大量的动物实验证实,氟对多种酶活性有抑制作用,如脂肪酶,骨质磷酸酶、尿素酶,不同种类的脂肪皂化酶和糖元分解酶等活性产生抑制作用,从而引起物质代谢的紊乱。关于氟对酶活性抑制的机理也提出过一些假设,如Kaul认为:酶代谢的紊乱是由于氟对氧代谢抑制的结果。Warburg指出:氟对酶的抑制作用,可能是由于镁氟磷酸盐复合体形成的结果。Waldbott则认为:氟对钙离子的沉淀作用以及氟对重金属离子的特殊亲和力,使酶的活性降低,因为钙和一些重金属离子是酶的激活剂或辅酶的重要成份。但是上述这些动物实验结果,尚未在人体上得到证实。临床上有关这方面的资料甚少,且往往与动物实验结果并不一致。

3. 引起甲状旁腺高能:这方面已有不少的研究报告,且日益引起各国学者们的重视。如Faccini报导了实验性氟中毒能引起甲状旁腺的代偿性增生;Bernstein和Cohen给摄入半年到一年氟化物的三名骨质疏松病人作手术时,发现甲状旁腺激素(IPIH)水平升高等。氟何以引起甲状旁腺高能?Yates和Faccin认为是由于氟通过干扰骨的钙磷平衡,加速结晶的生长,或通过产生更快的离子交换所引起的继发性改变;Zinphni

通过对氟骨结晶学的研究,认为由于氟骨结晶体溶解度和活动性的降低,而引起血钙血磷水平降低,刺激性引起了甲状旁腺高能状态;Feotia还指出:这种高能状态是机体为了维持正常细胞外钙离子平衡而产生的一种代偿作用。

表 I 不同氟浓度对机体的作用

氟 浓 度ppm	介 质	作 用
1	水	预防龋齿
2	空气	对植物有害
2	水	斑釉齿
8	水	10%出现骨硬化症
20—80mg/日	水或空气	伴有残废的氟骨症
50	食物或水	甲状腺异常
100	食物或水	成长延迟
125	食物或水	肾病变
2.5—5克	急性中毒量	死亡

4. 氟对肾脏的损害: Singh指出: 大量氟能引起肾结构的改变并减低肾小管的功能, 排列在近端攀的肾小管的粒状细胞的损伤和坏死最为明显; Stillbirths发现氟对肾脏的损害, 主要是间质中的纤维变性和肾小管上皮的退行性变, 而肾小球的损害较轻; Pindborg证明: 肾氟中毒损害的早期是可逆的; Xacpenb比较了氟化钠和氟化锂对肾脏滤过、分泌、重吸收等功能的影响, 结论为氟化钠和氟化锂可引起肾脏各部分的损害, 而氟的毒性作用大小取决于化合物中的阳离子成份。

5. 对神经组织的损害: 氟中毒后神经系统的损害, Singh等多数学者认为系氟骨硬化, 韧带关节囊钙化, 椎管及椎间孔变窄, 压迫脊髓和神经根所致, 但1974年Franke报导一例氟中毒脊髓前角细胞损害的病人, 并非压迫所致, 而是氟化物直接作用于神经组织的结果。

6. 氟对肌肉的损害: 1964年Fasske首先报告了氟中毒后心肌受累病例。接着Kau和Sushela报导了对家兔和病人骨骼肌的组织酶及肌超微结构的研究结果, 发现血清内肌酸磷酸激酶的水平升高和广泛的肌纤维变性。电镜检查见线粒体断裂和广泛的肌原纤维及肌丝变性改变。作者的结论是: 肌酸磷酸酶水平升高系肌纤维变性和胞浆渗透性增加的结果, 而肌纤维变性及胞浆渗透性增加为氟对肌肉的损害所致。

7. 氟与甲状腺: 曾有人认为氟化物能引起甲状腺肿的发生或两者在病因学上有因果关系(Mammene, 1854; Wilson)。氟化物亦曾作为抗甲状腺肿的药物用于突眼性甲状腺肿的治疗。但是Demole在复习了大量有关氟与甲状腺关系的文献后指出: 许多临床观察, 如对饮用水含氟1.25PPm的儿童; 对每日服一毫克氟化物药片者; 对地方性甲状腺肿流行区; 对地方性氟中毒流行区; 对氟骨症患者等的研究, 均未发现氟对甲状腺有任何影响。因此作者的结论是: 氟对甲状腺的毒性问题可以认为已经解决, 即不存在氟对甲状腺的特殊有毒作用。主要根据如下:

(一) 氟在甲状腺中不蓄积;

- (二) 氟不影响甲状腺的吸碘率;
- (三) 无论是人工加氟或是天然高氟区未发现甲状腺肿有明显的升高;
- (四) 口服氟并不影响碘对甲状腺肿的预防作用;
- (五) 口服氟过量时, 并不抑制阈剂量碘对试验动物的有益作用。

二、病理:

1. 氟斑牙: 为氟中毒最早和最明显的病象。系因成釉细胞受氟毒的作用, 中毒变性引起牙釉质发育不全, 特别是钙化不全的结果。致使牙表面呈现混浊无光泽的白垩样的斑点或条纹。镜下见釉质的表层或深层有白垩样的小条纹, 釉柱心内和釉柱间隙内微晶密度减低, 釉柱间隙扩张, 间隙内有机质含量增加, 从而使牙釉质失去正常时整齐的 Retzius 线, 而呈紊乱的波纹状。上述改变说明: 氟能抑制矿物质的沉着及有机质的移除, 使牙釉质的成熟受阻 (Shinoda, et al 1978; Ларукеев 1958)。氟斑牙之色素沉着系因钙化不全之牙釉质疏松多孔, 可透性增高, 容易吸附内源性的色质, 或从食物以及从口腔环境中带来的有色物质所致。一般认为氟中毒时主要只损及牙齿的釉质, 对牙本质的损害较少。Клижников 用紫外线照射法证明, 牙本质亦有损害。据 Zhavovonkov 的研究, 氟对生长中的切齿具有选择性的毒性作用, 导致釉质发生和本质的生成障碍, 牙髓的循环紊乱和齿槽骨的进行性骨质疏松等病变。但选择性作用的机理不明。

2. 氟骨症: 氟在骨中的沉积, 正常时是一种解毒机制。即从血中移除这种毒物, 维持血氟浓度的恒定。但过量的氟摄入能引起骨中氟的蓄积而发生中毒损害。氟骨重量明显增加, 可达正常骨的 2—4 倍。骨中含氟量也可高于正常的 10—30 倍。韧带中的含氟量也高于正常的 10 倍以上。据不多的尸检资料和大量的临床 X 线检查所见, 脊柱骨的椎体及其横突、棘突、弓根、椎板等处均可见骨质肥厚和不规则的骨刺增生。椎间韧带亦可骨化。椎体上下缘形成唇状突起。椎管可由骨硬化增生而变窄。Singh 曾解剖一例尸体, 在第 3—4 颈椎的椎管前后径仅 2 毫米 (正常人为 8 毫米)。Lyth 曾检查一例已经腐败的尸体, 见从第二颈椎以下完全融合, 脊柱与肋骨、骨盆相互融合。氟骨症的肋骨可显著硬化并增宽, 上下缘可发生不规则的骨膜增生, 形成许多骨刺, 肋软骨可发生钙化或骨化。骨盆硬化以髌髌关节和髋关节附近最为明显。肌肉韧带附着处的不规则骨膜增生、钙化和骨化, 致使骨盆外表粗糙和变形。四肢长管状骨顺着肌肉韧带附着处, 因过度的骨膜反应可增厚、钙化, 并形成一些大小形状各异的外生骨疣。韧带、肌腱、关节囊和骨间膜亦可钙化和骨质沉着。颅骨硬化, 颅板增厚, 内外板难以分辨, 颅底骨亦可硬化。

氟骨症最典型的骨病变是泛发性骨质硬化或疏松, 属中毒性骨营养不良一类骨质病变。其基本缺损在于成骨过程和破骨过程平衡紊乱, 以及正常时之羟磷灰石在类骨组织内沉着障碍所致。当成骨过程占优势时, 主要表现为骨质硬化。可见骨内有多量的骨组织形成, 伴有原来骨组织的重建。在密质骨内, 可见骨质沉积在哈氏管的管壁上, 使哈氏管缩窄, 血管周围的结缔组织几乎完全消失, 血管腔变小甚至封闭。骨内衣见骨质生成增加, 有新的骨板层添加在原有的板层之上, 伴有新骨小梁形成。骨外衣的骨质形成, 出现板层骨及编织骨, 并形成外生骨疣。松质骨内, 新的骨质添加在原来的骨小梁之

上,形成新骨小梁并因而增多增粗,小梁间的骨髓腔隙变窄,甚至可形成哈氏管。于是原来的海绵状结构逐渐被密质骨所取代。

当破骨过程占优势时,出现骨质疏松,钙化了的骨小梁数目减少,骨小梁本身变窄,哈氏管增大,使密质骨呈多孔状。

在实验病理学的研究方面,也取得了不少有价值的资料。Brandl等给动物投氟化钠后,发现有大量氟化钙沉着在所有的骨髓腔隙,关节软骨,椎间板以及骨质之内。Weatherthrell等给家兔饮用含氟500ppm的水3—21周,给羊每日口服10毫克氟化钠一月,这些实验动物均产生了外生骨疣。其内含有许多粗大成束的编织性骨,部分骨小梁已被板层结构所取代,骨板层排列示不规则。Rosenquist发现动物骨中碱性磷酸酶和焦磷酸酶活性同时增高,且比例恒定。作者认为这是骨周转增加的一种表现,而不是直接由氟引起的原发性变化。

氟中毒后引起骨质硬化还是疏松性改变?这与氟化物的质和量,以及机体中毒时的一系列内外环境有关。有人报告:氟化钙引起骨质硬化,而氟化钠则引起骨质疏松;较老的动物一般引起骨硬化,年幼者多呈现骨质疏松,中毒早期,由于氟离子与钙结合造成血钙降低,而引起原发性骨质软化;妊娠及哺乳期,由于耗钙量加大,易发生骨质软化和疏松;氟中毒后甲状腺腺高能者亦呈骨质疏松性改变。所以氟骨症患者,因年龄、性别、病程及个体差异,有的表现为骨质硬化;有的则表现为骨质疏松,还有些为硬化与疏松两者兼而有之。

工业性氟中毒(46.1.2.3.4.45.51.54.56.57.61.63.72.)

氟化物在人类社会已得到了极为广泛的应用,如炼铝、炼钢、石油精炼工业中的触剂、助溶剂和催化剂;制造磷肥、农药、玻璃、塑料、搪瓷、陶瓷、砖瓦、水泥的原料;铸造焊接金属,金属表面除锈,刻度;用作电镀液,电抛光、鞣革、荧光灯的磷光体、冷却剂;制造麻醉剂、抗癌药、人工合成冰晶石、自来水加氟防龋和含氟牙膏、牙粉、橡皮糖,漱口水;国防工业中氟化物又是火箭发动机点火的高能氧化剂和原子能工业中生产六氟化铀的原料。由于氟化物应用的日趋广泛,氟中毒的研究与防治亦就更富有重要意义。

生产及生活中使用的含氟原料或燃料,在其加工或燃烧过程中,必然散发出大量含氟粉尘或气体而污染环境。有人测定,煤炭中平均氟含量为0.001~0.04%,燃烧时有一半气化成氟化氢气体或粉尘放出;一座年产4~5万吨磷肥的高炉,通过废气每小时可排氟约50公斤;生产一吨铝排入大气中的氟约0.8~5.3公斤。可见工业性污染之严重性。

1932年丹麦学者Moller和Gudjesson在为冰晶石矿工查体时,首次报告本症30例。当时认为人类氟中毒似乎就是工业性接触的结果。此后,Roholm和Bredemaum等,在这方面作过进一步的研究,提出了著名的氟骨症Roholm放射线三级分类法,并著有工业性氟中毒的专著。我国冶金系统1977年在湖南召开过全国性的工业性氟中毒防治会议,总结交流了我国在防护技术,卫生调查,测试检验,诊断治疗等方面的经验。

工业环境中之氟化物,无论是气体还是粉尘,多半是通过肺泡吸收进入体内的。进

入体内后的代谢及生物学作用同从胃肠道吸收者一样。一次大剂量的吸入可引起急性中毒，而长期小剂量的吸入则引起慢性中毒。

急性中毒的病理变化是：出血性胃肠炎，急性中毒性肾炎，溶血现象以及不同程度的心、肝等脏器的实质性损害。慢性中毒的病理改变则同地方性者相同。

临 床 表 现

一、急性工业性氟中毒的临床表现：

1. 当接触氟化物气体时，先引起眼、呼吸道、粘膜和皮肤的刺激症状，然后才出现吸入后的症状。

2. Tappeiner等描述急性实验性氟中毒的典型症状有：由于血管舒缩中枢麻痹而造成的嗜睡和无力，癫痫样的某个器官及全身痉挛；呼吸加速，加深、麻痹；呕吐和唾液腺、泪腺分泌旺盛，最终僵直而死亡。但动物实验的结果并非同在人类的表现完全一样。

3. Woldbott等复习了大量急性氟中毒的文献后指出：急性氟中毒以呕吐，弥漫性腹痛，腹泻，流涎，出汗，烦渴，肌肉疼，手和小肌肉纤维震颤，继而痉挛性的抽风，以及急性心肌损害，休克和肺水肿为其特征。亦有发生荨麻疹和低血钙性心衰者。

二、慢性工业性氟中毒：

慢性工业性氟中毒的研究和报导不如急性者多。

Roholm把氟作业工人慢性中毒的临床症状归纳为：急性胃肠道症状：胃灼疼、食欲减退，恶心呕吐；肠道慢性症状：腹泻或便秘；呼吸循环系统症状：心悸、气短、咳嗽，咯痰；骨关节和肌肉症状：四肢强直感，游走或定位的风湿样疼；神经系症状：易倦，嗜睡，头疼，眩晕，眼花；皮疹。

Woldbott认为：最显著的症状是关节炎和肌肉疼。其次也有结膜炎，睑炎、龈炎、哮喘，食欲减退，腹泻、腹胀、多尿、抽风以及呼吸困难等症。

我国湖南冶金防护防治研究所总结227名氟作业工人的临床症状，主要是神经系统症状和关节疼，腰疼，兼有呼吸、消化系的症状。湖北铝厂对电解铝车间工人氟中毒的检查，则发现临床症状以呼吸系统为主，如慢性咽炎，支气管炎、肥大性鼻炎等，工种不同症状亦有差异。Largent又指出：氟化物污染的空气有加剧上呼吸道感染的作用。

地方性氟中毒(1.2.3.5.6.7.15.16.17.20.24.26~34.47.48.49.50.52.65~100.)

地方性氟中毒是在特定的地理环境中，因人或动物长期摄入过量的氟化物，在体内蓄积而引起以牙齿和骨骼损害为主的全身的慢性中毒。该症在牙齿方面主要表现为氟斑牙，在骨骼方面则主要表现为氟骨症。是一种严重危害人类健康的地方病。

一、流行病学：

1. 地方性氟中毒的地理学特征：

地方性氟中毒因长期摄入含氟高的饮水或食物而引起，食物和水体中之氟来自土壤和地层，土壤和地层中的氟则来源于岩石和大气降水过程。造成地区性的氟含量增高主要同氟来源的地质和地球化学背景有关。如在富氟岩石和氟矿床地带，风化和淋溶能把

大量的氟化物带至地表；干旱半干旱的气候，使蒸发浓缩作用增剧，易于氟的富集，从而形成富氟盐湖和富氟盐渍土壤；粘土、亚粘土和富含氢氧化铝及氢氧化铁的土壤，对氟离子具有强烈的吸附作用，引起局部的氟富集；火山地震爆发时造成岩浆剧烈上浮和大量含氟火山灰沉落地表，海洋中蕴藏着丰富的氟，通过大气降水过程，海洋中的氟可经雨雪搬运至地表等，上述地理学因素构成了地区性水体和农作物的富氟源泉，引起慢性氟中毒的地方性流行。

据文献报导，地方性氟中毒的流行病区遍布世界各地，我国南北方许多省（区）亦相继发现。地方性氟中毒的病区可分为两大类型：

第一类：饮水型，即因饮水含氟量过高而发病者。属于这一类者有印度、非洲，中东、欧洲、美洲、澳大利亚和我国的东北、西北，华北、山东，浙江、广东、河南，四川，西藏，北京、天津等地的病区，饮水含氟量普遍高于3.0ppm。地方性氟中毒的流行与其地理学特征密切相关。如埃及，阿尔及利亚，摩洛哥一带的病区即位于氟磷酸盐矿区，苏联乌拉尔山南段病区为冰晶石矿区，美国的爱达荷，怀俄明和加拿大的西南部为海相磷酸盐矿区，冰岛火山爆发时，氟中毒发病急骤升高，火山静止期发病率则逐渐下降，印度、北非、南也门以及我国东北，西北地区气候干旱、年蒸发量大于降水量，蒸发浓缩作用强烈，境内多盐湖，土壤盐渍化著明，地下水迳流不畅、又无外流河排泄，地下水中氟化物易于聚积而增高。

第二类：食物型，即饮水含氟量正常或低于正常，而食物中含氟量高而发病者。属此类者有越南，泰国以及我国的台湾，贵州和湖北病区。1958~1963年间Kpenkoropcku对越南北方地区的调查发现：饮水氟含量在0.1~0.5ppm之间，而主食大米氟含量高达 0.88 ± 0.09 ppm，越南人的习惯饮食中，绿茶含氟量为60~633毫克/公斤，菠菜含氟量为 141 ± 0.82 毫克/公斤，致使每日氟总摄入量显著升高。越南北方气候又湿热，居民饮水量大而又不易排汗，构成了地方性氟中毒的流行。1966年Hadjimrkos报告泰国病区的调查结果是：饮水含氟量仅0~0.8ppm。但泰国人营养学的调查发现，食盐量很大，军人每人每天摄入18.1克，居民摄入9.1克，这种盐的氟含量高达40ppm，作者认为：食盐是过量氟摄入的直接来源。1976年贵阳医学院等对贵州省毕节病区进行了调查，饮水含氟量低于0.5ppm，而人体从食物、饮水、空气中每日氟的总摄入量高达8.6克，从而招致地方性氟中毒之流行。1977年湖北恩施地区防疫站等对本省沐抚病区的调查亦发现：饮水含氟量为0.12ppm，而主食玉米平均含氟量为84.2毫克/公斤。该病区位于石煤矿床区，当地居民习惯用石煤施肥和烘烤玉米，石煤含氟量为717.3毫克/公斤，土壤含氟量为579.5~889.5毫克/公斤。另外文献中还报告过：朝鲜、台湾和拉丁美洲一些病区，系因居民生活习惯中，大量食用带骨小鱼或鱼粉（氟含量为169ppm）而发病者。

2. 流行因素：

（1）每日总摄入量的多少：在地方性氟中毒流行区，一个人的每日氟摄入总量、对于是否患病、以及患病后的程度是至关重要的。在饮水氟含量高的病区，大量的报导证明：每日氟总摄入量与水氟浓度、饮用时间和饮用量的多少一般是呈平行关系。即饮水浓度越高，饮用时间越长，饮水量越大，愈容易患病；饮水氟浓度高的病区比相对低的

病区流行严重。因为高氟浓度的饮水使每日氟的摄入总量明显增高,引起中毒的机会增高则是不言而喻的。在以食物氟含量高的病区,每日氟的摄入总量、除主要来源于食物之外,从饮水、空气等中摄入的氟量亦应计算在内。但是单纯的饮水氟浓度的高低,甚至于每日饮水量的多少,并不是地方性氟中毒流行与否的决定因素,还同下述因素有关。

(2)年龄、性别和个体的状况:

地方性氟中毒的好发年龄为青壮年。这可能与青壮年阶段活动多,劳动强度大,饮食量比年幼者相对增多,以及体内氟蓄积随年龄增长而不断增多等因素有关。本病虽然男女均可患病,但多数报导、女性比男性患病率高,患病后病情亦重,特别是育龄多胎妇女,病程进展更为迅速。多次妊娠和哺乳,易致母体营养不足,抵抗力低下,加之妊娠期间骨盐及内分泌代谢活跃等因素可能与女性患病率高,患病后病情严重有关。迁入户比老户容易患病,因迁入户突然进入高氟地区后,缺乏对氟的抵抗力、对高氟敏感之故。营养不良者,特别是缺乏蛋白、脂肪和维生素者,肾功能低下者亦易发病。Singh等证明:高蛋白,高维生素以及钙、铝等离子对氟毒有拮抗作用。肾功能低下必然招致体内氟的蓄积增加。此外个体对氟敏感性的差异与发病亦有关系,如生活在同一病区、年龄相同,生活条件相似的人群,有人发病,有人却不发病,发病者中病情轻重亦不一致。

3.气候及水质的影响:气候炎热的地区,居民饮水量大;干旱少雨地区,地下水容易浓缩;潮湿地带、饮水量大排汗量少等,都会影响地方性氟中毒的流行。Joll等还发现水质不同,特别是水中钙镁含量不同时,亦会影响地方性氟中毒的发病率。他观察了印度两个水氟浓度一样的村庄,一个是软水,钙镁含量低,氟骨症的发病率高;另一个为硬水,钙镁含量高,氟骨症的发病率却低,因为水质的这些变化与氟的吸收有关。

(4)居住年限问题:Shortt认为:骨骼氟中毒需30~40年;Siddiqui发现新迁入病区的人1~4年骨骼已有明显的中毒改变;国内报告的年限为2~17年不等;本文作者1974年对陕西某地区的调查发现:19例迁入户(原址为非病区)发病的年限是:2年以内3例;5~10年11例;10年以上5例。故发病年限文献报告相差悬殊。可见发病与否,不完全决定于居住年限的长短,而与上述一系列因素综合有关。不过,居住年限愈长,患病的机会将增加。

二、动物患病问题:

文献中关于动物及家禽中发生地方性氟中毒已有不少报导。不过很多动物比人对氟的抵抗力大。若某一病区发现动物或家禽患病,反映该病区流行程度严重。

三、临床表现:

地方性氟中毒是一种慢性全身性的疾患,临床表现十分复杂。但以牙齿和骨骼系统受累最为明显,归纳其临床表现主要如下:

1.氟斑牙:为氟中毒的最明显病征。恒牙,特别是切齿,最为明显,乳牙亦可出现,但为数较少。牙表面粗糙,失去光泽,并有白垩样或黄褐色的大小不等,形状各异的斑点或条纹,系生牙釉质母细胞受损后使釉柱发育紊乱和钙化不全的结果,牙齿脆而易折易磨损。成人后迁入高氟区的非病区人群,不患氟斑牙。生长于病区的成人也只是

氟斑牙着色型牙齿病变程度的加重。所以氟骨症患者不一定都患氟斑牙；氟斑牙患者不尽是氟骨症。

2. 骨关节系统的症状：病初患者感全身乏力，头疼头昏，食欲不振，腹胀腹鸣，便秘或腹泻，皮肤抓痒，性欲也可减退。不久骨与关节疼痛，僵硬。多从腰背部和下肢开始，渐发展至上肢和颈部。疼痛轻重程度不一，可呈酸痛、刺痛或灼痛。骨质呈疏松型改变的患者疼痛更为严重，终日呻吟不止，畏触拒扶，坐卧不宁。但本症不发烧，抗风湿治疗亦无效。与天气变化关系也不密切。病后约经两年左右，病情进一步加重，出现肘、膝、髌等大关节屈曲挛缩，四肢肌张力普遍增强，肘关节屈曲僵直，前臂不能旋转，手腕僵直且向尺侧偏斜，髌、膝关节屈曲挛缩，不能直立和下蹲，小腿可呈“0”形或“X”型畸形，颈椎屈曲僵直。严重者下颌角抵触胸骨，不能抬头正视前方，胸廓固定，肋间隙变狭窄，胸式呼吸严重受限，脊柱侧弯驼背或僵直似木棍状。此时患者吃饭、洗脸、穿衣，大小便均感异常困难。晚期患者消瘦虚弱，步态蹒跚，甚至瘫痪卧床不起。畸形严重者，全身呈折叠状，胸壁贴近骨盆，不能平卧，终日卷坐床上，完全丧失生活自理能力，一切需人照料。（照片1，2）

3. 神经系统表现：氟中毒神经系损害约占10%。氟骨症神经系统损害类似颈椎病，脊髓肿瘤，亚急性性脊髓联合变性，脊髓空洞症和运动神经元疾病的表现。系椎管硬化变狭和椎间孔缩小使脊髓和神经根受压或神经本身损害所致。

脊髓受压常表现为四肢麻木，双下肢无力，肌张力增强，腱反射亢进，踝阵挛（+），巴氏征（+），压迫性截瘫和大小便失禁。

神经根主要症状是刺疼，感觉异常，根性疼和肌萎缩。肌萎缩常呈不对称性，为神经营养障碍所致，废用性萎缩和肌肉本身中毒亦有关系。

少数患者可出现耳聋耳鸣、视力减退、头疼恶心等症状，可能与颅底骨质硬化，颅板增厚或中枢神经系统本身中毒有关。文献中报告有癫痫样抽搐和破伤风惊厥但很罕见。

4. 其它：

女性患者月经及生育能力无明显变化。儿童生长发育不受影响。肾功损害严重者可发生尿毒症。地方性氟中毒患者的脑、甲状腺、心脏、肝脏等损害尚无定论。

病程长短不一，多数长达几十年以上。死亡原因多为慢性衰竭和严重合并症所致。

四、化验检查：

1. 尿氟及血氟测定：

肾脏为氟的主要排泄器官。体内85%的氟从尿中排出。氟中毒后尿氟浓度升高，故测定尿氟值是诊断氟中毒的重要依据。不过因大多数食物中都含有氟，有些食品如海鱼、海盐，茶叶等含氟量很高；尿氟排泄亦不恒定；以及由于各地水氟浓度和人体每日氟摄入总量的差异等，故在将尿氟作为诊断指标时，除需先测定当地正常值范围外，还应一次测定值显著高于正常，或连续几天平均值超过正常，才有临床意义。体内蓄积的氟自尿中排泄缓慢，即使离开病区好多年，尿氟仍高于正常。国内有人观察，离开病区五年后，尿氟仍为正常人的100倍。血氟正常平均值为1.5ppm，血氟干扰因素较多，亦不恒定，测定方法困难，故临床实用价值不大。

临床上常用的尿氟测定方法及其主要原理如下：

(1) 扩散法: 尿中氟化物经硫酸高锰酸钾消化后, 产生气态氟化氢扩散, 被氢氧化钠吸收, 吸收之氟离子与络黑凡 钙 络合物之钙, 生成稳定的络合物, 颜色由红变黄, 其退色程度与含氟量成正比。进行比色测定。此法操作简便, 适于普查, 但实验条件要求严格, 器皿清洗繁琐、标准曲线之制作、一次难获成功为其缺点。

(2) 氟离子选择电极法: 用氟化铜单晶制成氟化铜单晶膜电极, 氟电极与饱和甘汞电极组成化学电池, 利用电动势与氟浓度的关系即可直接求出试样中的氟离子浓度。此法具有操作简便, 快速和灵敏度高, 选择性好, 干扰少的优点。近几年来国内外已广泛应用于微量氟测定。

2. 血尿粪常规:

氟骨症患者多数有贫血, 白细胞计数正常。有人认为贫血系营养不良所致。有人认为骨硬化压迫骨髓, 使造血功能降低。尿蛋白定性阳性率高。镜检常见浓球和颗粒管型, 反映氟素对肾功有损害。氟骨症患者的尿液, 静置 6~8 小时后, 可由上而下的呈现一种特殊的暗棕色, 系酚类化合物所致。粪常规无特异发现。

3. 血磷钙、尿磷钙、碱性磷酸酶测定: 文献报告结果不一, 有的报告血钙血磷均降低, 有的血钙血磷均升高。有的报告尿钙尿磷正常。有的报告均升高, 或尿钙降低, 尿磷升高。多数报告碱性磷酸酶增高, 反映成骨活跃或说明氟中毒与酶活性有关, 但这些化验尚未得出肯定结论。

4. 尿中氨基酸含量升高, 呈现氨基酸尿症。血尿素轻度升高, 尿素清除率障碍和磷比值增加, 反映肾功损害。由于酪氨酸氧化不全, 尿内酪氨酸及代谢产物增多。

5. 氟骨症患者一般肝功、心电图、脑电图、脑脊液和血浆结合碘测定无明显异常改变。

6. 骨髓检查: 发现有核细胞明显增生活跃, 嗜酸性细胞稍高, 部分成熟粒细胞颗粒粗大, 红细胞增生较明显。少数病例有巨幼红细胞出现或缺铁表现。成骨细胞较多见。故氟骨症骨髓检查亦无特异性改变。

五、放射线改变:

氟骨症的放射线所见具有诊断价值。其表现可概括如下:

1. 骨骼的变化:

骨质硬化或疏松是氟骨症特征性的改变。骨小梁粗糙, 网眼扩大似纱布状, 随后小梁融合, 骨密度增高呈磨玻璃样, 类似畸形性骨膜炎之表现。硬化完全者呈无结构之粉笔状。

部分患者骨质呈疏松改变, 骨纹理更显粗糙, 网眼扩大明显, 骨密度减低, 骨皮质变薄, 髓腔略变宽。(照片10)。

2. 软组织的变化:

筋膜, 韧带、关节囊和肌腱, 肌肉附着处钙化或骨疣形成是本症又一特征性的改变。可能系氟盐沉积, 刺激骨膜所引起。最常见的部位为椎体、肋骨骨盆的骨膜, 前臂及小腿骨间膜, 闭孔膜, 脊柱的前后纵韧带, 棘上棘间韧带, 骨盆所属韧带以及肋骨、锁骨、四肢骨等肌肉肌腱附着部。周围血管亦能发生钙化。

3. 不同部位 X 线改变的程度不同。躯干骨一般受累最早最明显, 四肢骨改变则向远