

高氟摄入对儿童脑力工作能力的影响 及机理初探

李云 李效基 魏嗣琼

儿童少年卫生学教研室

内容摘要 调查 157 名在燃煤型地氟病区出生和长大的 12~13 岁儿童，并作动物高氟摄入实验。结果发现：从童年早期开始的长期高氟摄入会引起儿童脑力工作能力降低；长期摄入高氟的儿童发锌含量下降。多元相关分析表明，儿童脑力工作能力与发锌呈正相关。同时，长期高氟摄入的动物脑中 5-羟吲哚乙酸降低和去甲肾上腺素增高，这可能是使儿童脑力工作能力降低的作用机理，需进一步实验证实。

关键词 氟中毒 脑力工作能力 发锌 5-羟吲哚乙酸 去甲肾上腺素

近年来，高氟对儿童软组织损害的研究逐渐增多，但对中枢神经系统，特别是对脑力工作能力影响的研究很少，且结论不尽相同。曾有调查^[1]饮水型氟病区儿童的报告表明，水氟高（0.5~7.3mg/L）对人脑功能状态的影响不大。而另一些报告^[2,3]却指出，高氟摄入对动物和人大脑形态有不良影响，发育中的脑组织是氟毒性作用的靶组织之一。至于高氟对大脑功能影响的机理目前很少研究。作者通过观察不同程度氟摄入对儿童脑力工作能力（MWC）和发锌的影响及其相互关系，实验动物摄入高氟对脑组织中 5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）和去甲肾上腺素（NE）含量的影响，以进一步阐明高氟对脑功能的影响，并从微量元素和神经递质方面对其机理作初步探讨。

1 对象和方法

1.1 对象

在燃煤型地氟病区内两个相邻乡的中心小学，调查全部在当地生长的 12~13 岁学生，排除非氟引起的急慢性疾病后共 157 人。两乡的水氟含量相同（0.3mg/L），空气中氟含量为 0.02~0.51mg/m³，高氟主要来源于燃烧含氟量高的煤烘烤粮食。由于有的村以柴为燃料，烘

烤粮食方式也不尽相同，因而氟污染程度有差异。但各村的经济、文化水平和生活、饮食习惯及食物结构基本一致。根据氟牙Ⅲ°和主食氟含量分组如下：

对照组：无氟牙，主食氟含量平均 0.5mg/kg。高氟 I 组（HF I）：无氟牙，主食氟含量平均 4.7mg/kg。高氟 II 组（HF II）：氟牙Ⅲ°，主食氟含量平均为 5.2mg/kg。高氟 III 组（HF III）：氟牙Ⅲ°，主食氟含量平均 31.6mg/kg。各组年龄、性别、年级构成大致均衡。

1.2 调查内容和方法

氟牙症按三度法分类。用询问登记法和称重法相结合作膳食调查。食物氟用酸浸电极法测定。按测定方法要求采取所有受检者发样，并在其所在村随机采土样 2~3 份，用原子吸收分光光度法测定锌含量。用氯化高铁血红蛋白法测血红蛋白。用校字法测阅字数（DLN）、错误率（RE）、脑力工作能力指数（AYP）。用 20 组三位数逆顺序默写法测短时记忆量（默对字组数）。自动测定仪测视觉运动反应时（RT）。

慢性动物实验：动物为 Wistar 大鼠，平均体重 72.8±4.2g，随机分为对照组（14 只，吃标准饲料）、实验 I 组（14 只，染毒 45 天）和实验 II 组（24 只，染毒 12 周）。实验组将氟化钠

(300.0mg/kg)混入标准饲料中。各组动物自然摄食和饮水(0.6mg/L F),实验结束后处死动物,取出脑组织,用岛津RT-510型荧光分光光度计测定5-HIAA、NE。

2 结果

2.1 儿童氟摄入与MWC的关系

由表1可见,HF I和HF II中的DLN和

AYP比对照组和HF I组低。HF I组的SMN比HF I组和对照组低,HF II组的SMN比HF I组低。RT虽各组间无差异,但如把同属氟牙III°的HF I和HF II的RT合并(平均为495.0ms),无氟牙的对照组和HF I合并(平均466.4ms),则前者显著较长($P<0.05$)。而所有指标在对照组与HF I组之间、HF I与HF II组之间均无显著差异。

表1 各组脑力工作能力比较

Table 1 Comparison of MWC in different groups

Group	RT(ms)		SMN(No.)		DLN(letter/2min)		RE(%)		AYP	
	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$
Control	51	463.0±93.9	49	17.2±2.9	49	555.2±79.5	49	0.5±0.4	49	267.2±39.5
HF I	33	471.7±77.4	31	18.6±2.0	33	569.1±96.6	33	0.5±0.4	33	273.2±50.2
HF II	37	494.5±68.4	38	15.6±4.1 [△]	38	507.4±66.3 ^{**△△}	38	0.6±0.6	38	243.2±36.2 ^{**△△}
HF III	36	495.6±99.2	36	16.6±4.0 [△]	36	500.0±73.7 ^{**△△}	36	0.5±0.4	36	240.0±30.8 ^{**△△}

RT: Reactive time SMN: Short term memory number DLN: Delete letter number RE: Rate error

Comparison with control, ** $P<0.01$; * $P<0.05$ Comparison with HF I group, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$

2.2 儿童氟摄入程度与发锌的关系

由表2可见,HF II、HF I比HF I和对照组均显著降低,而HF II、HF I、HF I与对照组间差异无显著性。

同时调查的两乡土壤锌含量为96.3±37.7mg/kg与104.6±57.7mg/kg,无显著性差异。各组儿童膳食结构简单而且基本相同,各种营养素的每日摄入量大体一致,血红蛋白含量无显著差异。因此,可以认为发锌含量的差异并非土壤或食物所致。

表2 各组发锌值比较(μg/g)

Table 2 Comparison of hair zinc in different groups (μg/g)

Groups	n	Hair zinc($\bar{x} \pm s$)
Control	49	174.8±30.7
HF I	31	181.5±34.1
HF II	36	142.6±41.8 [*]
HF III	34	152.9±35.2 [*]

F=9.85, P<0.01

Comparison with control and HF I group, * $P<0.01$

2.3 发锌和近期主食氟含量与MWC的关系

多元相关分析可见,当固定近期主食氟含量(FF)后,发锌值与SMN、DLN、AYP呈正相关;而当固定发锌后,FF与MWC各指标均无线性相关。说明发锌与MWC呈正相关,即发锌值增大MWC也增大,而FF的高低与MWC无相关。

表3 发锌(X1)、FF(X2)与MWC(Y)多元线性相关

Table 3 Correlation analysis on hair zinc (X1)
FF (X2) and MWC (Y)

MWC	n	R	r(Y1.2)	r(Y2.1)
RT	142	0.1763*	0.1708*	0.0236
SMN	142	0.3317*	0.3263*	0.1092
DLN	142	0.2459*	0.2378*	0.0355
AYP	142	0.2478*	0.2381*	0.0419

* $P<0.01$

2.4 高氟摄入与中枢神经递质的关系

如表4所示,实验2组的5-HIAA含量比对照组和实验1组低,NE含量则比对照组和

实验1组高,而对照组的5-HIAA和NE均与实验1组无差异。

表4 各组大鼠大脑中神经递质含量(ng/g)

Table 4 Comparison of center nerve transmitter in rat brain in different groups(ng/g)

Groups	5-HIAA		NE	
	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$
Control	14	656.6 ± 126.7	13	245.0 ± 148.1
Test 1	14	655.9 ± 114.0	13	209.4 ± 103.1
Test 2	24	570.8 ± 109.8 *△	22	344.0 ± 137.2 *△△

5-HIAA = 5-hydroxy indole acetic acid

$F_{5-\text{HIAA}} = 3.53 P < 0.05$, $F_{\text{NE}} = 4.89 P < 0.05$

Comparison with control group, * $P < 0.05$

Comparison with test 1 group, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

3 讨论

氟牙症是被公认为地氟病出现最早的特异性体征,一般认为在7、8岁前(即童年早期)摄入高氟形成。本研究对象是12~13岁儿童,故氟牙症患者可认为是童年早期有高氟摄入史,又因该地高氟主要来源于用煤火直接烘烤粮食,故现时主食氟含量一般可反映近期氟摄入的相对比较。因此,现时主食氟含量超标并有氟牙症则可说明长期有高氟摄入,仅现时主食氟含量超标则说明近期有高氟摄入。

本研究表明,氟牙Ⅲ°的两组MWC比无氟牙的两组低。HF I组、HF II组虽近期主食氟含量相同,但HF II组患氟牙症Ⅲ°,其MWC便比无氟牙的HF I组低。说明从童年早期开始的长期高氟摄入会引起记忆力、注意力和反应速度降低,但仅近期高氟摄入的12~13岁儿童受影响不大。已有实验表明^[3]发育中的脑组织是氟毒作用的靶组织之一。已知人类大脑在6岁前发育最快,7~8岁时其形态发育基本完成。因此,在7~8岁前摄入高氟大脑更容易受损害。

研究发现,氟牙Ⅲ°患者发锌比无氟牙者低。Krishnamachari也曾报告^[4],氟牙症患者血清锌含量比对照组显著下降。说明长期高氟摄

入可引起机体锌含量减少,这可能是微量元素之间的吸收拮抗作用所致。进一步分析发现,MWC与发锌和近期主食氟摄入的关系基本一致,但多元相关分析结果是MWC与发锌呈正相关,而与近期主食氟含量相关不明显。说明需长期高氟摄入干扰锌代谢,致体锌减少后方才影响到MWC降低。有报道认为^[5]发锌与智商呈正相关。综上提示长期高氟摄入对锌代谢产生干扰,使机体锌含量下降,可能是影响MWC降低的机理之一。

同时,实验结果显示较长期高氟摄入的大鼠脑中5-HIAA含量下降,NE含量增加,而短期高氟摄入则无此变化。5-HIAA是5-HT的主要代谢产物,可反映5-HT的代谢情况。在正常情况下,脑中5-HT和NE在MAO的作用下失活。Zavoronkov指出^[6],高氟可使5-HT和NE失活受阻,因而使大脑中5-HIAA减少和NE增加。Geetaert指出^[7],高氟摄入的大鼠5-HT和5-HIAA都减少。提示高氟也可能使脑中5-HT合成障碍。有人报告^[8]动物实验性锌缺乏可引起NE增加。联系到本研究所见的长期高氟摄入影响发锌降低,这也可能是NE增加的原因。5-HT和NE是重要的中枢神经递质,它们对于维持高级神经活动抑制与兴奋过程的均衡性有重要意义。5-HT减少,同时NE增加,可能使人的兴奋性过高,因而完成需要注意力和记忆力的任务时成绩不佳。Пратусевич有过类似报告^[9]。因此,高氟摄入干扰5-HT和NE代谢可能是其使MWC降低的另一作用机理,应进一步作实验研究证实。

* * *

承冬云华副教授指导,李大圣、洪源同志协助,特此致谢。

参考文献

- 陈志等.地方性氟中毒定量流行病学研究.中国地方病防治杂志,1989; 4(1): 18
- 官志忠.慢性氟中毒大鼠所生仔鼠大脑形态学改变的研究.中华病理学杂志,1986; 15(4): 297

- 是微量元素
步分析发现，
关系基本一
与发锌呈正
明显。说明需
减少后方才
发锌与智商
人对锌代谢产
是影响 MWC
高氟摄入的大
含量增加，而
HIAA 是 5-
HT 的代谢情
NE 在 MAO
[6]，高氟可使
大脑中 5-
指出^[7]，高氟
都减少。提示
障碍。有人报
E 增加。联系
响发锌降低，
HT 和 NE 是
维持高级神经
重要意义。5-
人的兴奋性过
力的任务时成
^[9]。因此，高
可能是其使
进一步作实验
* 协助，特此致谢。
研究，中国地方
形态学改变的研
- 3 何汉等。氟对人胎儿的影响。中国地方病防治杂志, 1989; 4(3): 136
 - 4 Krishnamachari KAVR. Trace elements in serum and bone endemic goiter: a manifestation of chronic fluoride toxicity. Fluoride, 1982; 15(1): 25
 - 5 吕姿之。我国儿少卫生研究动态。中国学校卫生, 1990; 11(2): 3
 - 6 Editorial Review. Nonskeletal fluorosis. Fluoride, 1978; 11(3): 111
 - 7 Geeraerts F, et al. Effect of administration of sodium fluoride on urinary excretion of tryptophan metabolites. Fluoride, 1981; 14(4): 155
 - 8 Ramdath DD, (徐光禄译). 铁与智力功能。国外医学地理医学分册, 1990; 11(3): 135
 - 9 Пратусевич ЮМ и др: Психофизиологические и биохимические показатели у школьников в условиях соревнований. Гигиена и Сан, 1977; 7: 96

(1993-03-16 收稿) 编辑 程松涛

Effect of Excessive Fluoride Intake on Mental Work Capacity of Children and a Preliminary Study of Its Mechanism

Li Yun Li Xiaoji Wei Siqiong

Department of Child and Adolescent Hygiene

Abstract We made an investigation in 157 children, aged 12—13, born and grew up in a coal burning pattern endemic fluorosis area and an experiment on excessive fluoride intake in rat. The results showed: (1) Excessive fluoride intake since early childhood would reduce mental work capacity (MWC) and hair zinc content; (2) The effect on zinc metabolism

was a mechanism of influence on MWC by excessive fluoride intake; (3) Excessive fluoride intake decreased 5-hydroxy indole acetic acid and increased norepinephrine in rat brain; whether this is also a mechanism of the influence on MWC awaits confirmation.

Key words Children Fluorosis Mental work capacity Hair zinc 5-hydroxy indole acetic acid
Norepinephrine

[11] 单克隆抗 HEL 抗体在 HEL 表位分析中的应用

肖丽英等。华西医科大学微生物学与免疫学教研室
[中华微生物学与免疫学杂志 1994; 13(5): 277]

用 McAb 分析蛋白质抗原的表位是对传统用 PeAb 进行表位分析的一个突破。本文以鸡卵清溶菌酶 (HEL) 作为研究模型, 用其对 BALB/c 鼠进行脾脏免疫, 经常规融合、筛选及再克隆, 获得了 6 株稳定分泌抗 HEL 的单克隆杂交瘤细胞株 (B6, B7, B8, B10, E3

和 E5)。对这 6 株 McAb 采用了 ELISA 相加试验进行分析, 结果表明 HEL 上至少存在 3 个不同的抗原表位 (ep. I ~ III)。其中 McAb B8, E3, E5 识别 ep. II 和 ep. III 靠近或位于 HEL 酶活性中心。