

# 氟对人胎儿的影响

何汉 陈在射 刘维群

(华西医科大学附属职防院)

**提要** 本文观察16例氟病区人工引产妊娠6—8个月的胎儿。结果显示胎儿组织和器官氟含量明显升高,尤其是脑、颅骨和股骨。超微结构可见脑皮质神经细胞中线粒体、粗面内质网和游离核糖体减少,粗面内质网肿胀。表明发育中的脑皮质神经细胞是氟靶器官之一。

**关键词** 组织氟 氟骨症 氟磷灰石

氟是机体的必需微量元素,主要的生理效应是防龋齿及骨矿化作用。但过量的氟可引起机体损害。近年来有学者提出氟中毒始于胎儿时期<sup>[1,2]</sup>。本文收集了氟病区和非病区人工引产胎儿,进行了组织化学、酶化学,光镜和透射电镜等方法,探讨氟对人胎儿的影响,为氟病的早期防治和优生优育提供参考。

## 材料与方 法

1. 胎儿样品的来源及有关情况:四川省兴文、彭水两县地处高寒山区,用含氟180—1850ppm的煤取暖及烘烤粮食,因而形成具有特征性的燃煤型地方性氟病流行区。病区胎儿样品取自彭水、兴文两县,病区16具胎儿的母亲均具有氟斑牙,临床氟骨症(I—Ⅱ期)占87%,主食为含氟18.5—88.5ppm的玉米,但未发现有佝偻病及其他

影响骨骼代谢疾病。非病区胎儿样品取自成都,饮食低氟水及低氟粮,其母体均为健康者。两组胎龄6—8个月。

2. 组织氟的测定方法:取新鲜组织,用马福炉灰化,采用UJ—25型直流电位差计与FHS—2型酸度计方法及标准添加法。

3. 酶组织化学:取骨、肝、肾组织样品,常规酶组织化学处理,检测其中的AKP、ACP、SOH、AIPole,半定量法。

4. 光镜:心、肝、肺、肾、脑、骨的组织块,作常规处理,HE和VG染色。

5. 透射电镜:取脑、股骨样品,固定于2.5%戊二醛液中,电镜常规处理(骨样品处理前先用EDTA脱钙),H—600型和H—300型透射电镜观察并拍照。

## 结 果

### (一) 胎儿组织氟含量(见表1)

表1 病区与非病区胎儿各脏器及胎盘的氟含量(ppm)

	n	胸腺	心	肝	肺	肾	脑	肌肉	胎盘	软骨	股骨
氟病区	16	50.5	50.1	45.5	40.3	39.9	31.7*	53.3	36.8	50.9	129.8*
非病区	10	48.1	47.4	43.4	40.1	40.0	23.2	49.1	38.2	41.9	60.5

\*P<0.05

从表1可见胎儿组织平均氟的含量,无论病区或非病区,均以骨组织为高,脑组织为最低。而股骨和脑中氟含量,病区明显高

于非病区,两组之间有显著差异(P<0.05),其余各组织中氟的含量则无显著性差异(P>0.05)。

## (二) 酶组织化学

以非病区胎儿样品作为对照, 氟病区胎儿股骨骨小梁表面及周围的AKP、ACP活性增高, 肾脏的SDH、ATPase略下降, AKP略升高, 肝脏的AKP、ACP、ATPase、SDH的活性未见明显变化。

## (三) 光镜结果

1. 大脑皮质: 光镜下病区和非病区胎儿大脑皮质的组织结构, 神经细胞的大小, 形态等方面未见差异, 均未见病理性变化。

2. 股骨: 病区与非病区胎儿股骨比较, 病区胎儿的股骨骺板各带软骨细胞排列紊乱, 成簇团状, 近骺端骨小梁粗细不均, 骨干, 干骺端骨小梁钙化不全, 表面成骨细胞少, 少数小梁染色的软骨基质中残留钙化的软骨细胞, 骨外膜增厚, 弹力纤维增粗, 成束, 胶原纤维排列紊乱, 骨干、干骺端骨外膜下可见新骨形成和软骨基质样变性(图一)。非病区胎儿股骨则无上述改变, 形态均为正常。

## (四) 电镜结果

1. 大脑皮质: 病区胎儿大脑皮质神经细胞的线粒体, 粗面内质网, 核糖体较非病区少, 线粒体明显肿大, 粗面内质网扩张, 核膜破裂, 核内容物外溢, 核中异染色质较多, 边集。突触较少, 肿胀, 其内的线粒体、微管、小泡少见, 突触膜破裂(图三)。非病区胎儿大脑皮质神经细胞器丰富, 线粒体, 粗面内质网, 突触结构完整, 核中常染色质多(图二)。

2. 股骨: 病区胎儿股骨的成骨细胞较少, 成骨细胞粗面内质网丰富, 成网状, 明显扩张。线粒体较多, 肿大, 细胞膜的内外有较多的分泌颗粒。细胞周围及骨基质中可见大量的胶原纤维堆积, 纵横交错, 排列紊乱(图六、五)。非病区胎儿股骨细胞多, 新生成骨细胞核大, 胞浆少, 高氏器丰富, 粗面内质网、线粒体, 细胞周围及骨基质中胶原

纤维清楚, 排列整齐(图四)。

## 讨 论

本文对人胎儿部分硬软组织氟含量测定结果, 氟病区胎儿骨和脑组织中氟含量明显高于非病区( $P < 0.05$ )。其原因是, 氟病区胎儿的母体过去吸收过量的氟, 机体明显受到损害, 16具胎儿的母体中氟斑牙发生率为100%, 临床氟骨症占87%, 说明体内蓄积过量的氟, 而在孕妊期又食用高氟(18.5—88.5 ppm)的玉米为主食。氟进入母体后, 透过胎盘转移至胎儿各组织器官中。氟进入体内后96%左右沉积于骨组织中, 因氟离子可置换骨骼中羟基磷灰石中的羟基, 形成结合牢固的氟磷灰石, 氟同骨有特殊的亲和力, 且不易释放出来。而各软组织中的氟, 除脑外病区与非病区之间无明显差异, 看不出某类软组织有富集现象, 因软组织中氟的半减期短, 不随年龄或接触时间的延长而增加<sup>[3]</sup>。

氟能透过胎儿血脑屏障, 并蓄积于脑组织中, 氟病区人胎儿脑中氟含量高于非病区, 其蓄机理尚不清楚。氟病区胎儿脑组织除氟含量增加外, 皮质神经细胞的线粒体肿大, 粗面内质网扩张, 染色质边集, 核膜破裂。突触数量减少, 其内的线粒体, 微管及突触小泡数量也减少, 还可见到突触膜的破坏, 这些变化说明氟可使大脑皮质神经细胞发育迟缓, 分化较差。突触内的线粒体, 微管, 小泡及突触数量的减少, 可能导致神经元之间的联系减少及突触功能异常, 继而使胎儿可能出生后的智力发育受到影响, 此问题还有待进一步的研究。

有文献报告, 氟能抑制体外培养细胞的蛋白质和DNA的合成, 中毒大鼠及其胎鼠脑组织RNA含量减少。氟通过竞争抑制异柠檬酸脱氢酶, 抑制细胞色素氧化酶, 琥珀酸脱氢酶及氧化磷酸化过程, 使能量代谢障碍<sup>[4,5,6]</sup>。据此结合本文的结果, 可推测, 过

量的氟进入脑组织后,使RNA合成受阻及能量代谢障碍,而RNA与蛋白质合成有关的基因信息的转录、翻译、氨基酸的搬运等蛋白质合成有关,故RNA合成减少及能量转换异常,使与蛋白质及有关酶的合成障碍,结果导致脑细胞发育迟缓,分化较差及超微结构的变化。

目前认为不活动的骨表面覆盖着一层焦磷酸盐,它是骨自然钙化的抑制剂,而碱性磷酸酶具有焦磷酸酶活性,故有解除焦磷酸盐对骨自然钙化的抑制作用。本文发现氟病区胎儿股骨骨小梁周围的碱性磷酸酶活性虽有增高,但未见成骨作用增强,反而出现钙化不全,这说明影响钙化的因素不仅是碱性磷酸酶,还受其他因素的影响。

Susheela等发现,氟中毒家兔骨松质中胶原蛋白合成减少, Messer和Golule等报告,氟能抑制骨骼中胶原纤维的降解。本文发现氟病区胎儿股骨骨基质中胶原纤维大量堆积,纵横交错,排列紊乱,成骨细胞少见,除少量的成骨细胞有丰富的细胞器外,多数的细胞器不丰富,提示胶原的合成不能旺盛或受到抑制。因此我们认为氟除可抑制胶原蛋白的合成外,还能使胶原蛋白的分解发生障碍,而且是对分解的抑制大于对合成的抑制,因而导致大量的胶原纤维堆积,进一步影响骨的钙化。

正常类骨质钙化的另一因素是,胶原与硫酸软骨素或其他蛋白质多糖联合作用,共同形成一种特殊的立体化学构型,通过这种构型使骨盐沉积。病区胎儿股骨基质中胶原大量堆积,排列紊乱,不能形成特殊的立体化学构型,进一步使骨钙化不全。

正常情况下,长骨的生长是软骨成骨。病区胎儿股骨,因过量氟沉积的刺激作用,骨外膜中出现大量增粗,成束状,排列紊乱的弹力纤维和胶原纤维。此变化是骨膜下成骨,软骨基质变性等病理性成骨过程的基础。

### 参 考 文 献

1. Huo Daiji. Further observation on radiological changes of endemic foodborne skeletal fluorosis. *Fluoride* 1984; 17(1): 9
2. 宫忠忠,等.慢性氟中毒大鼠所生子鼠大脑DNA, RNA含量的研究,贵阳医学院学报 1987;12(1):104
3. Underwood EJ Fluorine in trace elements in human and animal nutrition p369 3rd ed New York Academic press 1971
4. Holla HD RI. Fluoride inhibition of protein and DNA Synthesis in cells in vitro. *Acta Pharam Toxicol* 1979; 45: 96
5. Hongslo JK, et al. Effect of sodium fluoride on protein and DNA synthesis ornithine decarboxylase activity, and polyamine content in LScells *Acta Pharam et Toxicol* 1979;44:350
6. Machoy Z Effect of fluorine compounds on respiratory chain, *Fluoride* 1982;15(1):51

(本文图片刊于封三) [编辑 周树德]

## THE EFFECTS OF FLUORINE ON HUMAN FETUS He Han et al

### ABSTRACT

In an endemic area 16 fetuses that were delivered during their sixth to eighth month of gestation by means of artificial abortion were collected and studied.

The results show that fluorine levels in tissues and organs of fetuses are obviously high, especially in brain, calvarium and femur. Activity of alkaline phosphatase in femur kidney were raised. By observation of the ultrastructure of samples, the number of mitochondria rough-surfaced endoplasmic reticulum and free ribosome in neurons of cerebral cortex were reduced, rough-surfaced endoplasmic reticulum was obviously dilated

Those indicate that the neurons of cerebral cortex in developing may be made one of target for fluorine.