

·调查报告·

高氟对新生儿行为神经发育的影响

李晶 姚莹 邵庆亮 吴春燕

【摘要】 目的 为了探讨孕期高氟摄入对新生儿行为神经发育的影响,评价氟对神经发育的毒性。方法 随机抽取饮水型高氟地区黑龙江省肇州县出生的正常足月新生儿,根据孕妇当地饮水含氟量的不同分为高氟组及对照组,采用氟离子选择电极法测定孕妇产前尿氟,新生儿行为神经发育评分为效应指标。结果 高氟组孕妇尿氟水平明显增高,高氟组与对照组新生儿行为神经发育总评分,主动肌张力、行为能力项中的非生物视觉定向反应、生物视听定向反应评分上差异有显著意义($P < 0.05$)。结论 氟是一种神经发育毒物,孕母生活环境的高氟摄入对新生儿行为神经发育可产生不良影响。

【关键词】 氟; 新生儿; 行为神经发育

Effects of high-fluoride on neonatal neurobehavioural development Li Jing*, YAO Li, SHAO Qing-liang, WU Chun-yan. Department of Pediatrics, Daqing Oil Field General Hospital, Daqing 163001, China

【Abstract】 Objective To research the effects of excessive fluoride intake during pregnancy on neonatal neurobehavioural development and to evaluate the neurodevelopment toxicity of fluoride. Methods Randomly selected 91 normal neonates delivered at the departments of obstetrics and gynecology in the five hospitals of Zhaozhou county Heilongjiang province from Dec 2002 to Jan 2003. They were divided into two groups—high-fluoride group and control group, according to the fluoride content in the drinking water of pregnant women living areas. The fluoride content in the urine of the pregnant women was determined, respectively with fluoride ion selective electrode method, and NBNA (neonatal behavioural neurological assessment) score as an effect indicator. Results The results showed that the urinary fluoride levels of maternal from the high-fluoride group were obviously higher than those of the control group. There were significant differences in NBNA total score and neonatal behavioural score between the endemic area group and the control group. There also were significant differences in nonbiological visual orientation reaction (NEVOR) and biological visual and auditory orientation reaction (BYAOR). Conclusions Fluoride is a neurodevelopment toxic. Excessive fluoride intake during pregnancy can cause adverse effects on neonatal neurobehavioural development.

【Key words】 Fluoride; Neonate; Neurobehavioural development

氟广泛存在于人类的生存环境中。长期暴露于氟化物对人类健康的影响既有益的一面(防龋齿、治疗骨质疏松),也有有害的一面(氟斑牙,氟骨症)^[1]。长期摄入过量的氟,会造成以骨骼为主要靶器官的全身脏器的毒性损伤^[2]。现代研究证明:氟能通过胎盘屏障进入胎儿体内,并蓄积于脑组织中,从多方面对脑神经细胞的发育及分化产生毒性影响。本观察通过对高水氟及正常水氟地区新生儿行为神经

作者单位:163001 大庆油田总医院儿科(李晶、吴春燕);哈尔滨医科大学附属第二医院儿科(姚莹、邵庆亮)

评分的关系进行分析,探讨孕母生活环境中的高氟摄入对新生儿行为神经发育产生的影响。

材料与方 法

1.对象与分组:黑龙江省肇州县是饮水型高氟地区之一,自2002年12月至2003年1月于当地妇幼保健院、肇州县人民医院、中医院、万宝医院、双发等医院产科共出生新生儿273例,随机抽取91例正常足月新生儿为观察对象,其中男46例,女45例,均为自然分娩及生理性剖宫产。产妇均为健康

者,年龄在20~31岁间,无妊高征、心脏病、糖尿病及各种感染性疾病,无先兆流产,无遗传病史。自怀孕后未长期离开居住地。根据生活居住地饮水含氟量不同将产妇及其新生儿分为高氟组及水氟正常对照组。高氟组产妇及其新生儿各44例,产妇来自该县双发乡、永胜乡、榆树乡、双龙乡及托古乡的高饮水氟区的村屯。饮水氟为1.7~6.0 mg/L,未实施改水,或防氟井水氟超过饮水标准1.0 mg/L,以及防氟井已报废;对照组产妇及其新生儿各47例,产妇来自该县茶棚乡、永乐乡、万宝乡、乐园乡的饮水氟正常村屯,饮水氟为0.5~1.0 mg/L。

2.样本的采集及测定:孕妇入院后至临产前随机采集一次性尿样,低温保存。尿标本均在采集后1周送至哈尔滨医科大学黑龙江省地方病防治控制中心实验室测定。用氟离子选择电极法测定尿液中的氟水平,操作过程严格执行实验室内部质量控制。

3.行为神经检查:采用国内、外公认的新生儿行为神经检查方法^[3](neonatal behavioural neurological assessment, NBNA),由专业人员测试(新生儿室儿科医师,并参加全国NBNA培训班学习,经专家培训,考核合格),于分娩后1~3 d(24~72 h)内进行检查。检查于2次喂奶之间,室温24~28℃,要求光线半暗和安静的环境。检查内容包括:新生儿行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射、一般反应共20项指标,每项有0、1、2分共3个分度(未

引出或显著不正常为0分,轻微不正常为1分,完全正常为2分)。

4.统计学处理:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学方法采用两样本间的 t 检验。

结 果

1.一般情况:2个组地处同一地区,气候、生活习惯、经济状况、营养条件和文化背景等方面基本相同。且所在区域无工业氟污染。新生儿在分娩方式、出生体重、身高及性别经统计学处理差异无显著意义,具有可比性(表1)。

表1 高氟组和对照组新生儿一般状况

组别	新生儿数	男	女	剖宫产	自然分娩	胎龄(周)	体重(kg)	身长(cm)
高氟组	44	23	21	18	26	39.1±1.9	3.18±0.35	50.13±1.23
对照组	47	23	24	19	28	39.6±1.6	3.13±0.52	50.14±1.17

2.高氟组产妇尿氟测定结果:尿氟为(3.58±1.47)mg/L,明显高于正常值范围0.18~2.6 mg/L,与对照组产妇尿氟测定结果(1.74±0.96)mg/L比较差异有极显著意义($P < 0.01$)。

3.新生儿行为神经发育比较:见表2。高氟组、对照组之间新生儿行为神经评价结果显示高氟地区新生儿行为能力和主动肌张力发育受到影响,导致NBNA总评分低于对照组,差异有显著意义($P < 0.05$)。

表2 高氟组与对照组新生儿行为神经发育评分的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	新生儿数	NBNA总分	行为能力	被动肌张力	主动肌张力	原始反射	一般反应
高氟组	44	36.48±1.09*	10.05±0.94*	7.89±0.32	6.80±0.70*	5.89±0.32	5.84±0.37
对照组	47	38.28±1.10*	11.34±0.56*	7.87±0.34	7.40±0.68*	5.89±0.31	5.79±0.41

4.新生儿行为能力各项比较:见表3。高氟组新生儿在NBNA的行为能力各项中的非生物视、生

物视听定向反应评分落后于对照组,差异有显著意义($P < 0.05$)。

表3 新生儿行为能力各项评分关系($\bar{x} \pm s$)

组别	新生儿数	总分	对光习惯形成	对咯咯声习惯形成	非生物性听定向反应	非生物性视觉定向反应	生物性视听定向反应	安慰
高氟组	44	1.05±0.94*	1.95±0.21	1.93±0.26	1.95±0.21	0.98±0.63*	1.09±0.64*	1.99±0.17
对照组	47	11.34±0.56*	1.98±0.15	1.89±0.31	1.98±0.15	1.66±0.52*	1.77±0.48*	1.98±0.15

讨 论

饮水型氟中毒是地氟病最常见的一种类型。在饮水型地区,人群尿氟与水氟及摄氟量呈高度正相关,是反映机体氟负荷水平和摄氟量的特异性指

标。本试验测定结果显示,高氟组产妇尿氟显著增高,表明高氟地区的产妇体内有较高的氟蓄积。

本观察以新生儿为对象,以NBNA为效应指标,来观察高氟对新生儿行为神经发育的影响。NBNA是一种信度、效度可靠的新生儿临床检查方

法。因其简便、经济、实用、有效而被作为围产期高危因素对新生儿行为能力、主、被动肌张力、原始反射、及一般反应进行综合定量评价。

现代的研究已证实:氟可通过胎盘屏障,进入胎儿体内,并能进一步透过血脑屏障蓄积于脑组织中。通过血脑屏障蓄积于胎儿脑组织的氟,可在不同水平对脑神经细胞造成损伤,导致大脑神经细胞的发育、分化异常。发育中的脑神经细胞对氟毒具有较高的敏感性。高氟可以造成胎脑细胞的损伤,但由于程度较轻,所以生后不一定能看出明显的功能改变,而通过 NBNA 检测能及早发现轻微脑功能损伤,本测试结果显示高氟对新生儿行为神经发育可产生不良影响。表 3 显示了高氟组行为能力中的视听定向能力发育受到了影响。非生物视、生物视听定向反应的反射弧较高级、复杂,需要视觉、听觉和感觉整合功能的共同参与和协作。故新生儿视听定向能力是需要通过大脑皮质及复杂的神经通道来完成的^[4]。这些能力减弱或消失,提示可能存在围产期损伤,或大脑皮质功能障碍;表 2 还显示高氟组新生儿主动肌张力发育受到影响,主动肌张力是运动功能发育的指标,如脑损伤或中枢神经系统发育不成熟,就可出现异常。行为能力和主动肌张力这二部分与远期精神运动发育关系最密切。故有资料表明,氟病区中小学生智力水平下降^[5]。

由于氟离子的强大电负性,几乎和所有阳离子发生作用,加之中枢神经系统结构和功能非常复杂,因此,高氟对胎儿神经发育毒性的机理尚未被阐明。有研究报告:病区胎儿脑组织有形态学改变,表现为大脑皮质神经细胞、海马锥体细胞及小脑浦氏细胞、未分化神经母细胞的数密度和核质比均较同龄非病区组高,平均体积均较非病区组低^[6]。超微结构观察结果显示:电镜下,大脑皮质神经细胞线粒体、粗面内质网、游离核糖体均减少;线粒体肿胀明显,粗面内质网扩张,核异染色质较多、边集,核膜破裂,核内容物外溢。这些变化提示,皮质神经元发育迟缓、分化较差。此外,突触数量减少,膜的破坏及突触内线粒体、小泡、微管的减少,均可导致神经元之间联系减少以及突触功能的异常^[7]。

于燕妮等用体视学方法,通过对氟病区胎儿甲状腺滤泡上皮细胞超微结构的检查,推测:高氟影响人胎甲状腺功能,进而影响神经系统的发育,导致氟病区智力低下的病儿^[8]。

高氟对大脑的毒性损伤还可表现在对大脑神经递质及受体的影响。有文献报道氟病区胎儿脑内

去甲肾上腺素、5-羟色胺以及 $\alpha 1$ -受体水平均明显低于非氟病区的胎儿,而肾上腺素明显升高。这种递质及受体的改变是氟中毒时神经系统功能障碍的物质基础^[9]。

氟作为一种原生质毒物,能极易穿过各种组织的细胞膜进入细胞,抑制 DNA、RNA、蛋白质的合成及酶的活性。高氟使大脑总 DNA 及总 RNA 水平明显下降,致使大脑重量的下降及分化发育迟缓^[10]。

本观察表明氟作为一种神经发育毒物,对新生儿的神经发育产生不良影响。而新生儿时期行为能力的异常改变可能影响到小儿以后的智能和体能发育。因此,地氟病区应进一步加强降氟改水和改水后的水质监测以及改水设施的管理使用,注意环境的改善及保护,使广大病区群众尽早摆脱高氟的危害,我们应高度重视高氟区的孕妇保健,孕母应尽量多食用富含钙质、维生素 D、维生素 C^[11]的食品,以减少机体对氟的吸收和促进体内氟的排泄,进一步提高人口素质。

致谢 感谢黑龙江省肇州县妇幼保健站孙锋院长及肇州县防疫站刘耀武同志在课题观察中的大力支持、协作,感谢哈尔滨医科大学第二附属医院马贤才教授在论文撰写及修改方面给予的大力帮助。

参 考 文 献

- 1 陈秉衡,屈卫东.世界卫生组织对氟化物的卫生评价.中国地方病学杂志,2000,19:477-478.
- 2 臧增元,王建国,周民春,等.氟骨症患者骨骼变形与营养关系的研究.中国地方病学杂志,2002,21:377-379.
- 3 金汉珍,黄德斌,主编.实用儿科学,第二版.北京:人民卫生出版社,2000.32.
- 4 鲍秀兰,郭异珍,薛桂荣,等.正常新生儿行为测定.中华儿科杂志,1986,24:341.
- 5 魏嗣琼,李效基.长期高氟摄入对儿童生长发育影响的调查研究.四川医学,1990,11:46.
- 6 独立,万昌武,曹序茂,等.慢性氟中毒对人胎脑发育的影响.中华病理学杂志,1992,21:218-220.
- 7 于燕妮,董仲,刘家骥.贵州省氟病区胎儿甲状腺体视学参数测定.中国地方病防治杂志,1998,13:148.
- 8 于燕妮,杨文秀,董仲,等.地方性氟病区胎儿大脑神经递质与受体的变化.中国地方病学杂志,1996,15:257-259.
- 9 雷志忠,于燕妮,刘家骥.慢性氟中毒大鼠所生仔鼠大脑 DNA、RNA 含量的研究.贵阳医学院学报,1987,12:104.
- 10 王丽华,孙殿军,石玉霞,等.蛋白质和维生素 C 对饮茶型氟中毒大鼠各器官病理形态学改变的影响.中国地方病学杂志,2002,21:254-257.

收稿日期:2003-09-16)

(本文编辑:张兆军)