

# 氟对大鼠的行为致畸学研究

吴南屏 赵忠良 高文华 李秀琴

**摘要** Wistar 大鼠自孕期分别自由饮用 0.6mg/L(对照组)、1mg/L、5mg/L、25mg/L 含氟水,仔鼠亦饮用同浓度含氟水,观察仔鼠行为致畸学改变。结果表明仔鼠一般体格发育指标未见异常改变,但高剂量组行为发育呈现轻微的延迟效应,尤其是对运动和协调功能及肌力的影响较明显。25mg/L 组听觉惊愕反应的建立显著延迟。表明氟对行为发育有一定的延缓作用,但这种作用是可逆的,最终仍可达正常水平。结果尚证实氟对听神经发育有较明显的损伤作用。

**关键词** 氟 行为致畸学 实验动物

## Teratological effect of sodium fluoride on behavior of rats

Wu Nanping, Zhao Zhongliang, Gao Wenhua, et al

Faculty of Prevent. Medicine, Ningxia Med. Coll. Yin Chuan 750004

Three groups of wistar rats were exposed to fluoride at dosage of 0.6, 1, 5, 25mg/L, respectively, from gestation to dat 90, the offspring rats were exposed to same condition. Teratological effect of fluoride on behavior of offspring rats was studied. The results indicated that external, visceral, and skeletal malformation were not found in the offspring. However, some retardation of behavioral development, especially the limb strength, were observed in the highdose group, and the time of establishing auditory startle reflex response was postponed obviously. The results suggested that fluoride could retard the development of behavior to some extent. It was also confirmed that fluoride injured the growth and development of hearing nerve.

**Key words** Fluoride Behavior Teratology Experiment animal

氟可通过胎盘屏障进入胎儿体内,并且氟能透过血脑屏障,蓄积于脑组织中<sup>[1,2]</sup>。本研究应用行为畸胎学的方法,观察了孕鼠接触低剂量氟后其子代的行为功能发育状况。

### 材料和方法

1. 实验动物及处理:Wistar 大鼠,中国医学科学院实验动物中心提供,体重 250 g 左右,雌雄以 2:1 合笼,阴道涂片检查,发现精子之日起为怀孕零日,分别给予自由饮用煮沸冷却自来水配制的终浓度分别为 1mg/L、5mg/L、25mg/L 含氟水,对照组饮用煮沸冷却的自来水,含氟 0.6mg/L。另设一组,孕期不给氟,产仔之日起饮用 25mg/L 含氟水。出生后仔鼠每窝调整为 6~8 只,哺乳期母鼠继续饮用同浓度含氟水,断乳后,仔鼠仍饮用同浓度含氟水。

2. 行为致畸学实验方法:按文献介绍的程

序进行<sup>[3,4]</sup>。

### 结果

一、母鼠观察 各组间孕鼠体重及产仔鼠数无显著差异,但 25mg/L 组共 18 窝,其中 4 窝母鼠无奶,另 2 窝奶少,仔鼠饿死,而其余组无此现象,似表明,氟对泌乳功能有抑制作用。

#### 二、仔鼠观察

1. 仔鼠一般体格发育:仔鼠出生后各期体重的增长染氟组与对照组比差别无显著性;张耳、出牙、开眼等体格发育指标各染氟组间及与对照组间均无显著差异。

2. 仔鼠反射发育及感觉功能发育:平面翻正、悬涯回避、负趋性试验各染氟组间及与对照

· 国家自然科学基金资助课题  
作者单位:750004 银川,宁夏医学院预防医学系(吴南屏,赵忠良,高文华);北京医科大学毒理室(李秀琴)

组间均无显著差异。第 7 d 时,旋转运动所需时间在 25mg/L 组仔鼠显著延长  $P < 0.05$ ,但第 9 d 时各组间无显著差异。25mg/L 组仔鼠听觉惊愕出现时间显著延长  $P < 0.01$ ,且在热板测痛试验中(第 45 d),痛觉反应潜伏期显著延长

$P < 0.01$ ,对照组和 1mg/L 组雌雄间痛觉反应潜伏期有显著差异,而 5mg/L、25mg/L 和哺乳后 25mg/L 组雌雄间这种性别差异消失。见表 1。

表 1 45d 龄仔鼠痛觉反应潜伏期 ( $\bar{x} \pm s$ ) (S)

	n	对照组	1mg/L	5mg/L	25mg/L	哺乳后 25mg/L
雌	20	2.43±0.39 <sup>#</sup>	2.00±0.62 <sup>#</sup>	1.94±0.26	3.01±0.46 <sup>△</sup>	2.56±0.56
雄	20	2.14±0.35	1.67±0.37	1.80±0.34	2.82±0.53 <sup>△</sup>	2.40±0.59

#雌雄间相比较  $P < 0.05$  △与对照组比较  $P < 0.01$

3. 运动和协调功能发育:对 9d~19 d 仔鼠游泳能力测试结果显示,仔鼠的游泳方式,在水中游泳角度及使用肢体情况的游泳得分各组在不同发育时间测试均未见显著差异。25mg/L 组仔鼠足展开值在第 20 d、24 d、28 d,均显著高于其余各组  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ 。前向运动第 I、II 期发育各组间无显著差异,第 III 期发育在 5mg/L 组显著延迟  $P < 0.05$ 。前肢悬挂时间各组间未见显著差异。斜板试验中,哺乳后

25mg/L 组仔鼠阴性动物只数显著多于其余各组  $P < 0.01$ 。开闾场试验中,排粪、排尿、向心返回和粪粒四项指标各组间均无显著差异;潜伏期在哺乳后 25mg/L 组显著延长  $P < 0.01$ ;各给氟组擦脸次数显著减少  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ;5mg/L、25mg/L 染氟组竖起次数均有降低,尤其是哺乳后 25mg/L 组显著低于其余各组  $P < 0.01$ ,走小格数也明显减少,见表 2。

表 2 30d 龄仔鼠开闾场试验

组别	窝数	n	潜伏期(S)	擦脸(次)	竖起(次)	走格数
对照组	11	40	4.36±2.7	3.9±3.3	33.5±13.2	141.5±29.6
1mg/L	10	40	3.93±2.3	2.3±2.1 <sup>△</sup>	39.8±13.6	145.5±29.3
5mg/L	10	40	6.22±5.5	2.0±1.7 <sup>△</sup>	24.9±15.2	114.3±26.5 <sup>△</sup>
25mg/L	11	40	5.05±3.1	2.0±1.4 <sup>△</sup>	28.0±12.2	129.9±30.0
哺乳后 25mg/L	9	40	7.79±7.3 <sup>△</sup>	2.8±2.8 <sup>△</sup>	18.8±10.4 <sup>△</sup>	105.5±34.0 <sup>△</sup>

△ 与对照组比较  $P < 0.01$

4. 认知能力:水迷宫试验显示,胚胎期即开始接触氟的仔鼠学会正确途径前的错误次数在 25mg/L 组显著增加  $P < 0.05$ ,至达安全台登

陆的时间在 25mg/L 组和哺乳后 25mg/L 组显著延长,表明高剂量氟使仔鼠的学习能力及肌力均降低,雌雄间无显著差异。见表 3。

表 3 氟对仔鼠前向运动及水迷宫影响

组别	窝数	前向运动(d)			水迷宫试验(45d 龄仔鼠)	
		I	II	III	训练次数	登陆时间(s)
对照组	11	6.1±1.2	10.1±1.2	13.6±0.9	4.3±1.3	7.09±2.18
1mg/L	10	6.4±0.7	9.5±0.5	13.5±0.8	4.0±1.6	8.28±2.71
5mg/L	10	7.9±0.9	10.1±1.1	14.9±1.1 <sup>*</sup>	4.8±1.2	8.63±2.98
25mg/L	11	7.4±1.4	9.8±0.9	13.9±0.5	5.2±1.3 <sup>*</sup>	9.54±4.16 <sup>*</sup>
哺乳后 25mg/L	9	6.0±1.3	9.8±1.0	13.9±0.3	4.9±1.8	10.19±4.70 <sup>△</sup>

\* 与对照组比较  $P < 0.05$  △与对照组比较  $P < 0.01$

三、脑病理切片观察 分别对 21 d、70 d、90 d 龄仔鼠脑组织进行了病理切片观察,并测量了对照组和 25mg/L 组 21 d 龄仔鼠脑皮层

厚度。结果对照组仔鼠脑皮层厚度为 11.70 $\mu$ m,25mg/L 组为 10.97 $\mu$ m,二者有显著差异( $P < 0.05$ ),表明氟可致鼠脑细胞生长迟



缓。病理切片观察显示,25mg/L组仔鼠脑组织在70d及90d时均可见到灶性噬节现象,余未见显著组织病理学改变。

### 讨论

目前众多的实验已证实,机体在没有出现结构变化的暴露剂量下,其生长发育,行为发育已受到影响。以行为致畸试验方法来评价化学物质的安全性已经引起重视。由于神经系统结构的复杂性及中枢神经系统有较强的代偿能力,所以不能用单一或少数几个行为试验来揭示某种因素对机体的整个行为影响,必须采用一组行为试验,并进行纵向追踪观察<sup>[5]</sup>。本次实验中,给孕期母鼠饮用含氟水后,孕鼠体重及产仔数各组间均无显著差异,但25mg/L组母鼠无奶或少奶的比例显著增高,表明氟对泌乳有一定的抑制效应。宋可钦等<sup>[6]</sup>报道慢性氟中毒授乳大鼠垂体催乳素细胞超微结构发生改变,认为氟可能使催乳素的释放受阻,并对催乳素细胞可能有直接的毒性作用,本次实验观察证实了这一结论。仔鼠一般体格发育指标均未见显著延迟,表明在该实验染氟剂量下,氟未影响仔鼠的体格生长发育。文献报道,氟对听力有影响,对地方性氟中毒病人检测结果显示,氟所致听力损失主要是高频听力损失,属神经性耳聋,作者认为其机制可能是氟对第8对颅神经的直接毒性作用<sup>[7]</sup>。本次实验中,25mg/L组仔鼠听觉惊愕反应的建立显著延迟,表明较高剂量的氟可影响听神经的发育延迟。官志忠等<sup>[8]</sup>报道染氟组母鼠所生仔鼠的大脑发育较迟缓,并有神经细胞超微结构的改变。本次实验观察结果显示,高剂量氟对仔鼠行为发育的影响主要表现为一种轻微的延迟效应,尤其是对运动和协调功能及肌力的影响较明显。对21d龄仔鼠脑皮层厚度测量结果显示,25mg/L组较对照组鼠皮层厚度显著变薄,从组织学上证实,氟可致

脑细胞生长减缓。

本次实验中,高剂量染氟设计了两个组,一组是孕期即接触氟,另一组是仔鼠出生后以哺乳期开始接触高氟。结果发现早期生长发育指标二组间无显著差异,但哺乳期接触高氟的仔鼠其运动和协调能力的延迟程度较孕期即接触同样剂量氟组的仔鼠为重,这可能是由于孕期接触氟的仔鼠机体对氟产生了一定的耐受性。文献报道,长期缓慢地增加培养细胞液中的氟浓度,可使细胞对致死性的氟浓度发生耐受性,以致不影响细胞生长,其机制可能是由于细胞膜对氟有屏障作用,并主动清除细胞内的氟,使细胞内氟浓度保持较低水平<sup>[9]</sup>。

### 参考文献

- 1 何汉,陈在时,刘维群.氟对人胎儿的影响.中国地方病防治杂志,1989,4(3):136
- 2 时景璞.氟经胎盘的转输及对胎儿的影响.中国地方病学杂志,1991,6(2):94
- 3 Vorhees CV, Butcher RE, Brunner RL, et al. A developmental test battery for neurobehavioral toxicity in rats: a preliminary analysis using monosodium glutamate calcium cergateenon, and hydroxyures. Toxicology and Applied Pharmacology 1979, 50:267
- 4 孙瑜,梁友信,陈自强,等.二氧化硫对大鼠的行为致畸学研究.卫生毒理学杂志,1991,5(4):252
- 5 陈炳辉,李丹,岸玲子,等.孕鼠接触苯乙烯对其仔代神经行为毒性影响的研究.卫生毒理学杂志,1989,3(3):162
- 6 宋可钦,袁淑德,谢启文,等.慢性氟中毒授乳大鼠垂体催乳素细胞的超微结构研究.中国地方病学杂志,1990,9(6):321
- 7 李进贤,胡爱芸,张绪.无机氟对听力影响的配对研究.中国地方病学杂志,1990,9(6):330
- 8 官志忠,于燕妮,刘家福.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,1986,15:297
- 9 官志忠.氟的细胞毒作用.贵州医学院学报,1985,10(4):287

(收稿:1994-09-19)