

· 论 著 ·

地方性氟病病区胎儿大脑神经递质与受体的变化

于燕妮 杨文秀 董 仲 万昌武 张均田
刘家骝 肖开棋 黄谄森 卢步峰

摘要 测定地方性氟病病区引产胎儿大脑神经递质和受体。结果发现,氟病区胎儿(10例,5~7月胎龄)脑内去甲肾上腺素、5-羟色胺含量以及 α_1 -受体含量均明显低于非氟病区胎儿,而肾上腺素含量明显升高,差异均有显著性($P < 0.05$)。其它单胺类递质及有关代谢产物:多巴胺、5-羟吲哚乙酸、3,4-二羟基苯乙酸无明显差异($P > 0.05$)。提示过量氟在脑中蓄积,可造成神经细胞某些受体和递质合成减少,导致神经细胞发育障碍或损伤。

关键词 氟中毒 神经递质 受体 胎脑

Changes of neurotransmitters and their receptors in brain tissue of human fetuses from fluorosis endemic area

Yu Yanni, Yang Wenxiu, Dong Zhong, et al

Department of Pathology, Guiyang Medical College 550001

Monoamine neurotransmitters and their α_1 -receptors in the brain tissue of therapeutically aborted fetuses from an endemic-fluorosis region were detected. The contents of nor-epinephrine and 5-hydroxytryptamine as well as the density of α_1 -receptor were markedly lowered and the epinephrine contents markedly raised as compared with those of the fetuses from a non-endemic region. The results suggest that the excessive deposition of fluoride in brain tissue may bring about decrease of α_1 -receptor and some monoamine neurotransmitters, which reflects some damages or dysplasia of the neuronal system.

Key words Fluorosis Neurotransmitters Receptor Fetal brain

* 已有文献资料报道^[1-5],慢性氟中毒时,体内贮积的氟可通过胎盘屏障在胎儿体内蓄积,并进一步通过血脑屏障进入脑组织,引起损伤,致脑发育迟滞,表现在组织形态学超微结构及神经递质等方面均有异常。我们进一步用氟病病区人工引产胎儿,测定其大脑中 α_1 -受体的密度、功能及单胺类神经递质的水平,探讨氟中毒对脑组织受体、递质的影响。

材料与与方法

一、研究材料

1. 病区胎儿: 10例,取自贵州省织金县氟

中毒病区,以水囊引产。参照母亲停经史和胎儿顶臀长,计算胎龄。其胎龄均为5~7月。此类胎儿的母亲长期居住于氟病区,食用高氟粮食,均患有不同程度的氟斑牙,但无氟中毒的其他症状及体征,亦无其他影响骨骼代谢的疾病。

2 非病区胎儿: 10例,取自贵州省贵阳市非氟中毒流行区。胎儿取材与病区胎儿同。胎龄均为5~7月。胎儿母亲均无氟中毒表现。

二、检测项目

* 本课题为国家自然科学基金与贵州省科学研究基金资助项目

作者单位: 550001 贵阳医学院病理教研室(于燕妮,杨文秀,董仲,万昌武,刘家骝,肖开棋); 中国医学科学院药物研究所(张均田); 镇江医学院生化教研室(黄谄森,卢步峰)

1. 孕妇尿及血清氟含量: 孕妇清晨空腹抽取静脉血, 分离血清, 并收集其晨尿, 用氟离子选择电极法测定血清及尿氟含量。

2. 胎儿脑及骨组织氟含量: 称取新鲜脑组织剪碎, 烘干, 炭化及灰化; 取右股骨剔去肌肉及结缔组织, 烘干, 炭化及灰化。灰化后的脑组织、骨组织用氟离子选择电极法测定氟含量。

3. 胎儿脑标本处理: 水囊引产后的胎儿, 即取其大脑顶部组织, 置-20℃低温保存备用。

4. 脑组织单胺类递质的测定: 用高效液相色谱仪(美国Waters公司产)测定, 单胺类递质: 去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、3,4-二羟基苯乙酸、5-羟色胺及5-羟吲哚乙酸, 购自Sigma公司。

5. 脑组织 α_1 -受体测定: 按文献方法^[6]制备膜悬液, 取少量膜悬液按Lowry法^[7]测定膜蛋

白含量。余液用放射配基结合法进行受体饱和实验, 在2550TR/LL液体闪烁计数器(美国PACKAR公司产)测定细胞膜上的受体密度(Bmax)及配基受体解离常数(Kd)。放射配基³H-Prozsin(比活性42Ci·mmol⁻¹)为加拿大产品。

结果

一、孕妇血清、尿氟含量和胎儿骨、脑组织氟含量(表1)

从表1中看出, 氟病区孕妇尿氟含量高于非病区孕妇, 差异有显著性。氟病区胎儿骨和脑组织中氟含量均高于非病区胎儿, 且差异也均有显著性。

二、胎儿脑组织中单胺类递质含量(表2)

表1 孕妇血清、尿氟含量和胎儿骨、脑组织氟含量($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	孕 妇		胎 儿	
		尿氟($\mu\text{g}/\text{ml}$)	血清氟($\mu\text{g}/\text{ml}$)	骨氟($\mu\text{g}/\text{g}$)	脑氟($\mu\text{g}/\text{g}$)
非病区	10	1.67 ± 0.82	0.41 ± 0.15	2.50 ± 0.11	1.23 ± 0.24
病 区	10	4.32 ± 2.94	0.55 ± 0.21	2.87 ± 0.25	1.65 ± 0.33
P 值		< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

注: 胎儿骨氟及脑氟均为干重组织内含量

表2 胎儿大脑单胺类递质含量($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	去甲肾上腺素 (mg/g)	肾上腺素 (mg/g)	多巴胺 (ng/g)	3,4-二羟基苯乙酸 (ng/g)	5-羟色胺 (ng/g)	5-羟吲哚乙酸 (ng/g)
非病区	10	92.91 ± 41.12	17.44 ± 2.82	5.28 ± 2.79	8.01 ± 4.36	450.60 ± 319.93	37.53 ± 20.14
病 区	10	32.81 ± 18.30	21.84 ± 2.92	7.34 ± 3.92	10.34 ± 8.66	123.34 ± 31.91	31.28 ± 18.95
P 值		< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05

从表2中看出, 氟病病区胎儿脑组织中去甲肾上腺素和5-羟色胺含量均低于非病区, 差异有显著性($P < 0.05$); 肾上腺素含量高于非病区, 差异有显著性($P < 0.05$)。

三、胎儿脑组织中 α_1 -受体密度及配基受体解离常数的测定(表3)

从表3中看出, 与非病区相比, 氟病区胎儿脑 α_1 -受体密度与配基受体解离常数均显著降

低, 差异有显著性($P < 0.05$)。

表3 胎儿脑中 α_1 -受体密度和配基受体解离常数($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	α_1 -受体密度 (fmol·mgPr ⁻¹)	配基受体解离常数 (nmol·L ⁻¹)
非病区	6	15.83 ± 3.96	73.67 ± 34.35
病 区	4	0.043 ± 0.02	8.84 ± 5.92
P 值		< 0.05	< 0.05

讨论

本组 10 例氟病区引产胎儿母亲患有氟斑牙, 孕期尿氟含量增高, 表明这些孕妇均是慢性氟中毒患者。氟中毒孕妇体内过量氟通过胎盘屏障进入胎儿体内, 进而透过血脑屏障在脑中蓄积, 使胎儿骨氟、脑氟明显升高。结果与资料报道的一致^[8]。

以往的实验发现氟病区胎儿及氟中毒大鼠大脑出现形态学的改变^[1-4]。本实验对氟病区胎儿单胺类递质含量及部分受体进行测定, 发现去甲肾上腺素含量降低, 肾上腺素含量升高。脑中肾上腺素的存在使机体激醒、防御反射等行为活动加强, 且去甲肾上腺素参与复杂的应答系统、情绪、心脑血管功能等的调节。当去甲肾上腺素含量降低时, 这种维持中枢神经系统处于适当兴奋状态的功能减弱。脑中肾上腺素含量升高, 可能是由于肾上腺素在脑内转化成去甲肾上腺素的通路受阻, 拟或是有关的代谢酶类受到抑制, 因而使脑中肾上腺素含量升高, 去甲肾上腺素含量降低。

有资料报道, 慢性氟中毒时下丘脑 5-羟色胺系统活动下降, 患者发生痛觉过敏^[5]。本实验发现, 氟病区胎儿脑中 5-羟色胺含量降低, 这可能是氟中毒时 5-羟色胺系统活动异常的发生环节之一。

氟病区胎儿与非氟病区胎儿脑中多巴胺含量及其代谢物 3, 4-二羟基苯乙酸含量均无明显差异, 可能与该部多巴胺神经元定位较少而不易显出差异有关。

神经递质的生理效应是通过特异性受体得以实现的。神经末梢释放的去甲肾上腺素主要通过激动肾上腺素受体起作用^[9]。我们测定氟病区胎儿脑中去甲肾上腺素含量的同时, 测定了相同部位的 α_1 -受体含量, 发现氟病区胎儿脑

中 α_1 -受体明显降低, α_1 -受体配基解离常数也明显降低, 表明 α_1 -受体对配基的亲合力显著增加^[6]。

5-羟色胺和去甲肾上腺素在中枢就有相互依赖和相互加强的作用^[9]。由于慢性氟中毒, 过量氟对中枢神经系统的作用, 使 5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质及去甲肾上腺素的特异性受体 α_1 -受体含量均降低, 从而造成这些神经元功能异常。结合以往的实验, 可推测神经递质合成减少及其受体密度降低和功能改变是氟中毒时神经系统功能障碍的物质基础, 进一步又加重了神经细胞的发育障碍或损伤。

(织金县妇幼保健站杨继英, 织金县医院李筑, 本院曾宪筠, 温平茵, 贵州省老年医学研究所唐筑灵, 中国科学院地球化学研究所魏建云、王长生等同志协助部分工作, 在此一并致谢)

参考文献

- 1 官志忠, 于燕妮, 刘家骧 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~ 299
- 2 官志忠, 于燕妮, 刘家骧 慢性氟中毒对大鼠大脑 DNA 和 RNA 含量的影响 贵阳医学院学报, 1985, 10(4): 250~ 253
- 3 刘万兴, 董仲, 刘家骧 慢性氟中毒母鼠所生仔鼠行为和大脑组织形态学的实验研究 中华病理学杂志, 1989, 48(4): 290~ 291
- 4 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(4): 218~ 220
- 5 袁淑德, 谢启文, 吕伏英 慢性氟中毒患者的神经症状及大脑神经递质 氟研究通讯, 1989, 3: 19
- 6 冯亦璞, 张丽英, 曾贵云 肾上腺素能受体的测定方法及我们的一些经验 中华核医学杂志, 1983, 13(3): 8~ 10
- 7 Lowry OH, et al Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem, 1951, 193: 2550~ 2554
- 8 陈在射, 刘维群, 苏桂芳 氟在胎儿组织中的分布研究 中国地方病学杂志, 1990, 9(6): 345~ 346
- 9 韩济生主编 神经科学纲要 第一版 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1993, 363~ 783

(收稿: 1996- 03- 06)