

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00058

燃煤污染型地方性氟中毒患者血锌含量的变化及意义

闫菊¹, 钟朝晖^{1*}, 王应雄¹, 晏维²

1. 重庆医科大学公共卫生与管理学院, 重庆 400016

2. 重庆市疾病预防控制中心, 重庆 400042

[摘要] **目的** 探讨微量元素锌(Zn)与燃煤污染型地方性氟中毒(燃煤型氟中毒)的关系,为 Zn 在该病防治中的作用提供科学依据。**方法** 儿童样本:采取分层抽样方法,分别在巫山县笃坪乡和奉节县兴隆镇各抽取 50 例氟斑牙和 100 例健康对照;成人样本:在巫山县笃坪乡现存的氟骨症患者中抽取 30 例氟骨症,在同乡抽取 60 例健康对照。抽取研究对象空腹静脉血并测定血 Zn 含量,收集尿液并检测尿氟。Wilcoxon 秩和检验对比分析病例和对照血 Zn、尿氟含量的差异以及两县之间病例与病例、对照与对照血 Zn、尿氟含量的差异;Pearson 线性相关/Spearman 秩相关检验血 Zn 含量与尿氟含量的相关性。**结果** 巫山和奉节两县儿童尿氟平均含量均为病例组高于对照组(P 均 <0.01),血 Zn 平均含量则均为病例组低于对照组(P 均 <0.01);巫山县儿童病例组和对照组血 Zn 含量分别低于奉节县儿童病例组和对照组血 Zn 含量(P 均 <0.05),巫山县儿童病例组尿氟含量低于奉节县($P<0.05$)。巫山县成人尿氟平均含量病例组高于对照组,血 Zn 含量病例组低于对照组(P 均 <0.01)。相关分析显示,儿童和成人的血 Zn 含量与尿氟含量均具有微弱的正相关关系($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 氟中毒患者体内普遍缺 Zn,提示缺 Zn 可能是患该病的危险因素。

[关键词] 燃煤污染型地方性氟中毒;血锌;尿氟**[中图分类号]** R 599.9**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2013)01-0058-05

Changes of blood zinc content in patients with coal-burning endemic fluorosis and its implication

YAN Ju¹, ZHONG Zhao-hui^{1*}, WANG Ying-xiong¹, YAN Wei²

1. Public Health and Management Institute, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2. Center for Disease Control and Prevention of Chongqing, Chongqing 400042, China

[Abstract] **Objective** To assess the association of zinc (Zn) with coal-burning endemic fluorosis (coal-burning fluorosis), so as to provide an evidence for the role of Zn in preventing coal-burning fluorosis. **Methods** Fifty children with dental fluorosis and 100 healthy controls were selected from Wushan County by stratified sampling, and the same number of children and controls were also selected from Fengjie County. Thirty adults were selected from skeletal fluorosis patients in Duping Township of Wushan County, and 60 healthy controls were selected in the same township. Fasting blood samples were collected from all the participants for Zn determination. Urine samples were collected to examine urine fluoride content. Wilcoxon rank sum test was used to analyze the differences in Zn and fluoride contents between cases and controls and between the two counties. The association between blood Zn and urine fluoride was examined by Pearson linear correlation/Spearman rank correlation. **Results** The average urine fluoride contents were significantly higher in the child fluorosis cases than in the controls from both counties ($P<0.01$); and the average blood Zn contents were significantly lower in the fluorosis cases than in the controls from both counties ($P<0.01$). Moreover, the child cases and controls from Wushan County had significantly lower average blood Zn contents compared with those from Fengjie County ($P<0.05$); the child fluorosis cases in Wushan County had a significantly lower urine fluoride content compared with those from Fengjie County ($P<0.05$). The average urine fluoride content of skeletal fluorosis adults from Wushan County was significantly higher than that of controls, and the average blood Zn content was significantly lower than that of controls ($P<0.01$). In addition, Pearson linear correlation/Spearman rank

[收稿日期] 2012-05-31 **[接受日期]** 2012-10-29**[基金项目]** 重庆市地质矿产勘查开发局资助(渝地勘科字[2010]第2号). Supported by Research Foundation of Chongqing Exploration and Development Bureau of Geology and Mineral Resources (Yu Di Kan Ke Zi [2012] No. 2).**[作者简介]** 闫菊, 硕士生. E-mail: 819801519@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). E-mail: zzh1xb@qq.com

correlation showed a weak positive relationship between blood Zn and urine fluoride in both children and adults ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** It is indicated that patients with fluorosis are generally Zn deficient, suggesting Zn deficiency might be a risk factor for fluorosis.

[Key words] coal-burning endemic fluorosis; blood zinc; urine fluoride

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(1): 58-62]

微量元素是维持人体生理和生化功能所必需的微营养素,许多疾病的发生都与机体微量元素的改变有关^[1]。锌(zinc, Zn)是人体10种必需微量元素之一,它是超氧化物歧化酶等体内200多种酶的组成成分及许多酶的激活剂,这些酶在抗氧化过程中发挥重要作用^[2],而氧化应激被认为是氟中毒的致病因素之一^[3-6]。近年来,有关Zn在氟中毒中的作用愈来愈受到人们的关注,但已有的研究大都集中在动物实验上^[7-9],人群研究则多是关于氟中毒患者头发中Zn含量的改变^[10-12]。本研究抽取自20世纪80年代以来均以改炉改灶措施防治燃煤污染型地方性氟中毒(燃煤型氟中毒)而防治效果却不同的巫山、奉节两县的300名儿童及90名成人作为研究对象,观察研究对象尿氟与血锌含量的变化,探讨血Zn含量与燃煤型氟中毒的关系,为Zn在该病防治中的作用提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 调查点及对象的选择

1.1.1 调查点的选择 采取分层分阶段整群抽样方法,第一阶段以燃煤型氟中毒防治效果的好坏作为分层变量,在重庆市东北燃煤型氟中毒流行区,分别抽取自20世纪80年代以来都采取改炉改灶措施防治燃煤型氟中毒而防治效果却不同的相邻的两县,即防治效果较差的巫山县和防治效果较好的奉节县;第二阶段,分别在巫山县抽取笃坪乡以及在奉节县抽取兴隆镇作为调查点。

1.1.2 儿童病例与对照的选择 在笃坪乡和兴隆镇,分别从2010年普查登记在册的8~12岁氟斑牙患者中按年龄分层随机抽样,1岁为1层,每层抽取男、女各5例,组成病例样本,每乡/镇各50例;在笃坪乡和兴隆镇各抽取100例在年龄、性别、居住地与病例相同,经济条件与病例相似的健康对照。抽取的儿童氟斑牙以极轻度与轻度为主,其中笃坪乡极轻度7例(14%)、轻度43例(86%),兴隆镇极轻度6例(12%)、轻度44例(88%)。

1.1.3 成人病例与对照的选择 在笃坪乡现存的氟骨症患者中,随机抽取氟骨症患者30例(抽样结

果:男19例,女11例,年龄在35~74岁之间,中度21例、重度9例);在笃坪乡产生氟骨症病例的总体人群中,随机抽取60例在性别和居住地与病例相同、年龄与病例相差小于3岁、生活条件与病例相似的健康对照。所有研究对象(或其监护人)均知情同意。

1.2 样本采集、处理和检测 采用一次性真空抗凝管对研究对象各抽取晨起空腹静脉血5 mL,血样于4~8℃运输保存,7 d内在重庆医科大学附属第一医院检验科使用BH5100型原子吸收光谱仪测血Zn含量(血Zn的正常值范围为76.5~170.0 $\mu\text{mol/L}$ ^[13])。采用聚乙烯无菌瓶收集所有研究对象的尿液,尿样于4~8℃运输保存,3 d内在重庆市疾病预防控制中心使用氟离子选择电极法(WS/T89-1996)测尿氟含量。

1.3 诊断标准 用Dean法^[14]确诊氟斑牙,用地方性氟骨症临床分度诊断标准和氟骨症X线诊断标准(WS 192-2008 地方性氟骨症诊断标准)确诊氟骨症。

1.4 统计学处理 采用Microsoft Excel 2007软件录入数据,应用SAS 8.0软件对数据进行统计分析;采用Shapiro-Wilk法对要分析的数据进行正态性检验;血Zn及尿氟含量以 $\bar{x} \pm s$ 表示;两组间同一指标的比较采用Wilcoxon秩和检验,采用Pearson线性相关(两组数据均服从正态分布)或Spearman秩相关检验血Zn含量与尿氟含量的相关性。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 两县儿童病例和对照血Zn、尿氟含量及统计分析结果 由表1可见,血Zn含量在巫山儿童病例组和对照组之间、在奉节儿童病例组和对照组之间的差异均有统计学意义,均为病例组低于对照组(Z值分别为-4.086 5、-2.818 7, P 均 < 0.01);血Zn含量在两县儿童病例组之间以及在两县儿童对照组之间的差异也均有统计学意义,表现为巫山儿童病例组和对照组分别低于奉节儿童病例组和对照组(Z值分别为-2.013 1、-2.436 2, P 均 < 0.05)。

尿氟含量在两县儿童病例组和对照组之间的差异均有统计学意义,均为病例组高于对照组(Z 值分别为 3.428 5、5.033 1, P 均 <0.01);尿氟含量在两县儿童病例组之间的差异有统计学意义,表现为巫山低于奉节($Z = -2.2558, P < 0.05$),但在两县儿

童对照组之间的差异无统计学意义。

Pearson 线性相关和 Spearman 秩相关检验结果显示,血 Zn 含量与尿氟含量在巫山病例组、巫山对照组、奉节病例组及奉节对照组均具有微弱的正相关关系($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 1 两县儿童病例与对照血 Zn 和尿氟结果

Tab 1 Blood zinc levels and urine fluoride levels of children in two counties

County	Group	n	Blood zinc $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	Urine fluoride $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	r or r_s	P
Wushan	Case	50	69.01±6.98**	0.65±0.33**	0.418 7	0.002 5
	Control	100	75.57±10.17	0.47±0.23	0.214 8	0.031 9
Fengjie	Case	50	72.76±10.87** Δ	0.83±0.37** Δ	0.428 0	0.001 9
	Control	100	78.61±10.90 Δ	0.51±0.25	0.261 1	0.008 7

r : Pearson correlation coefficient; r_s : Spearman's rank correlation coefficient. Wilcoxon rank sum test: ** $P < 0.01$ vs control group of the same county; $\Delta P < 0.05$ vs the same group of Wushan county

2.2 巫山成人病例和对照血 Zn、尿氟含量及统计分析结果 由表 2 可见,血 Zn 及尿氟含量在巫山成人病例组和对照组之间的差异均有统计学意义,尿氟含量为病例组高于对照组($Z = 6.188 7, P < 0.01$),血 Zn 含量则为病例组低于对照组

($Z = -2.965 9, P < 0.01$)。

Pearson 线性相关和 Spearman 秩相关检验结果显示,血 Zn 含量与尿氟含量在巫山成人病例组、巫山成人对照组均具有微弱的正相关关系($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 2 巫山成人病例与对照血 Zn 和尿氟结果

Tab 2 Blood Zn levels and urine fluoride levels of Wushan adults

Group	n	Blood zinc $c_B/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	Urine fluoride $\rho_B/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	r or r_s	P
Case	30	91.13±10.29**	2.37±1.01**	0.363 5	0.048 3
Control	60	99.57±11.73	0.92±0.85	0.373 4	0.003 3

r : Pearson correlation coefficient; r_s : Spearman's rank correlation coefficient; Wilcoxon rank sum test: ** $P < 0.01$ vs control

3 讨论

燃煤型氟中毒是 20 世纪 70 年代后期被确认的我国独有的一种氟中毒类型^[15],是居民长期使用无排烟设备的土炉灶敞燃当地自产的高氟煤做饭、取暖及烘烤食物造成室内空气及食物氟污染,导致人体总摄氟量增加而引起的慢性全身性疾病^[16]。巫山与奉节都属于燃煤型氟中毒的中、重病区县,20 世纪 80 年代以来两县均开展了相同的以改炉改灶为主的综合防治措施^[17],但巫山燃煤型氟中毒病情仍未得到有效控制^[18]。为了评估两县病情控制效

果,2010 年对两县 38 209 名 8~12 岁儿童氟斑牙流行情况进行了调查,巫山、奉节氟斑牙检出率分别为 48.98%、37.16%,氟斑牙缺损率分别为 4.05%、1.57%^[19],说明巫山不仅患病率高,且患病程度重。巫山与奉节两县在地理位置上相邻,成土母岩都是灰岩^[20];两县经济条件也相似,均为国家级贫困县;政府对两县燃煤型氟中毒也都实施了相同的防治措施;为什么该病在两县的防治效果却不同呢?此外,在地氟病区采取防治措施后,一般需 5 年或较长时间,儿童氟斑牙检出率能降到非病区的水平^[21],而两县对该病长达二十几年的防治^[17]却没有把氟

斑牙的检出率降到30%的控制线以下。李广生教授提出,地氟病的流行除因通过各种途径摄入体内的总氟量过高之外,还与机体内、外环境的多种因素有关^[22],氟致机体化学元素失衡可能是氟中毒发病原因之一^[23]。

此次调查对重庆市巫山与奉节两个氟病县的300名儿童和90名成人燃煤型氟中毒患者及对照进行尿氟和血Zn含量测定,尿氟含量在两县儿童及巫山成人均表现为病例组>对照组;血Zn含量在两县儿童及巫山成人也表现一致,但与尿氟正好相反,即均表现为病例组<对照组,这提示燃煤型氟中毒患者体内普遍缺Zn,缺Zn可能加大了患该病的危险性,机体缺Zn可能是氟致病的一个辅助因素。以往小样本人群研究也显示,慢性氟中毒与较低的血清Zn含量有关^[1,24]。原因可能是Zn对氟具有拮抗作用,当体内Zn含量过低,则对氟的拮抗作用减弱,从而增加了氟致病的机会。

巫山儿童病例及对照血Zn含量分别低于奉节儿童病例及对照血Zn含量,可能与巫山海拔较高、水土流失严重、巫山交通没有奉节便利及两县人民生活习惯存在差异等有关。奉节人群体内较高的Zn含量有可能是奉节燃煤型氟中毒患病率低于巫山及患病严重程度轻于巫山^[25]的一个原因;这也解释了在巫山采取降氟措施后,燃煤型氟中毒流行难以控制^[18]的原因之一可能是巫山人群体内普遍缺Zn,使得巫山人群对氟致病的抵抗力减弱。

尿氟能反映机体对氟的排泄能力,它是保护人体免遭严重氟中毒的因素之一^[26-27],大鼠实验表明,给予ZnSO₄可阻碍氟在肠道的吸收及促进尿氟排泄^[28]。本研究发现,奉节儿童病例血Zn及尿氟含量均高于巫山病例,血Zn含量与尿氟含量有着微弱的正相关关系,推测可能由于奉节人群体内较高的Zn含量促进了尿氟的排泄,从而使奉节人群免遭严重氟中毒,但该结论尚需进一步证实。

氟与锌在体内的相互关系较为复杂。一方面,Zn是机体许多酶的重要组成成分,决定并影响许多酶的活性,过量摄氟会导致机体Zn含量下降,从而对机体产生危害,原因是高氟使肠线粒体内ATP酶活性降低,而Zn的吸收依赖于ATP,肠道Zn吸收减少从而导致血Zn浓度降低^[29];此外,由于超氧化物歧化酶是Zn的依赖酶,具有抗脂质过氧化作用,

对氟致细胞毒性有保护作用,高氟时消耗了大量的超氧化物歧化酶,继而降低了体内Zn水平。另一方面,缺Zn会导致肝脏脂质过氧化作用增强及机体抗氧化酶活性降低^[8],从而加重氟对机体的毒性作用。Zn在肠道和体内都可使结合态氟增加而离子态氟降低,从而减少氟的吸收和减轻氟的毒性。研究表明,增加膳食Zn等营养素可增加机体对氟的耐受性^[30],提示可以通过膳食增加奉节、巫山人群Zn等营养素的摄入量,增强他们对氟的耐受性。

以上结果表明,氟中毒发生的原因不单单是过量摄氟,体内Zn元素的缺失可能是氟致病的辅助因素之一。因此需开展人群干预实验,根据地氟病区人群微营养素Zn的含量水平指导人群进行合理的补充,验证Zn在地氟病防治中的作用。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Ersoy I H, Koroglu B K, Varol S, Ersoy S, Varol E, Aylak F, et al. Serum copper, zinc, and magnesium levels in patients with chronic fluorosis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 143: 619-624.
- [2] 孙长颢. 营养与食品卫生学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 51-65.
- [3] Varol E, Icli A, Aksoy F, Bas H A, Sutcu R, Ersoy I H, et al. Evaluation of total oxidative status and total antioxidant capacity in patients with endemic fluorosis [J]. *Toxicol Ind Health*, 2011 Dec 8. [Epub ahead of print]
- [4] Izquierdo-Vega J A, Sánchez-Gutiérrez M, Del Razo L M. Decreased *in vitro* fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 230: 352-357.
- [5] Jacinto-Alemán L F, Hernández-Guerrero J C, Trejo-Solis C, Jiménez-Farfán M D, Fernández-Presas A M. *In vitro* effect of sodium fluoride on antioxidative enzymes and apoptosis during murine odontogenesis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2010, 39: 709-714.
- [6] Rao S M, Sherlin H J, Anuja N, Pratibha R, Priya P, Chandrasekar T. Morphometry of buccal mucosal cells in fluorosis: a new paradigm[J]. *Hum Exp Toxicol*,

- 2011,30:1761-1768.
- [7] 陈树君,孙玉敏,孙秀义,李志红,李积胜.慢性氟中毒对雄性大鼠睾丸损伤及牛磺酸锌保护作用的观察[J].环境与健康杂志,2008,25:51-52.
- [8] 钱立群,金艳凤,刘贺荣,刘凤莲,张鹏.饲锌量对大鼠机体脂质过氧化影响[J].中国公共卫生,2006,22:209-210.
- [9] Narayanaswamy M, Piler M B. Effect of maternal exposure of fluoride on biometals and oxidative stress parameters in developing CNS of rat[J]. Biol Trace Elem Res, 2010, 133: 71-82.
- [10] 李福成,漆亮,丛旭滋,杨莹,颜书林.贵州省水城县地方性氟中毒病区骨软化畸形儿童铝氟及其他微量元素水平检测分析[J].中国地方病学杂志,2011,30:197-201.
- [11] 李海蓉,赵晓宇,刘庆斌,刘学慧,王五一,李海龙,等.饮茶型氟骨症患者发和尿中9种元素水平分析[J].中国地方病学杂志,2007,26:200-202.
- [12] 喻昭蓉,程云鸞.燃煤污染型氟病区儿童发中元素分析[J].中国地方病学杂志,2001,20:321-323.
- [13] 申燕,谢建渝,李秋红.重庆市2873例儿童末梢血微量元素含量分析[J].检验医学与临床,2009,6:323-324,327.
- [14] 杨克敌.环境卫生学[M].北京:人民卫生出版社,2008:233-244.
- [15] 孙玉富,于光前.燃煤污染型地方性氟中毒防治研究进展及防治策略[J].中华预防医学杂志,2007,41:227-229.
- [16] 张小波,邓崇明,王豫林,肖邦忠,晏维.燃煤型地方性氟中毒病区除氟取暖房研究[J].中国地方病学杂志,2009,28:354.
- [17] 晏维,肖邦忠,罗兴建,廖文芳.重庆市燃煤污染型地方性氟中毒防治调查结果分析[J].热带医学杂志,2009,9:202-205.
- [18] 黎华均,张代兵.重庆市巫山县燃煤污染型氟中毒流行特征的变化[J].中华流行病学杂志,2005,26:683-684.
- [19] 闫菊,钟朝晖,王应雄,罗兴建,晏维,牟李红.重庆市巫山和奉节县8~12岁儿童氟斑牙调查[J].中国地方病学杂志,2012,31:64-66.
- [20] 钟远平,唐将,王力.三峡库区地质背景对土壤元素分布的影响及地方病效应[J].地理研究,2007,26:470-475.
- [21] 全国地方性氟中毒监测组.2005年全国燃煤污染型地方性氟中毒重点监测总结[J].中国地方病学杂志,2008,27:518-520.
- [22] 李广生.进一步深入研究慢性氟中毒的发病机制[J].中华预防医学杂志,2003,37:225-226.
- [23] 袁秀娟,牛利民,于丽萍,杨凤珠,马福海,顾瑶.硒和锗对氟染毒大鼠血清和组织中钙和镁及锌的影响[J].环境与健康杂志,2007,24:861-864.
- [24] Meral I, Demir H, Gunduz H, Mert N, Dogan I. Serum copper, zinc, manganese, and magnesium status of subjects with chronic fluorosis[J]. Fluoride, 2004, 37: 102-106.
- [25] 肖邦忠,廖文芳,吴成果,陈静,李心术,晏维.重庆市燃煤型氟中毒现状调查分析[J].中国地方病学杂志,2005,24:547-550.
- [26] 葛相金,朱孝连,姜玉亭,孙哲民,陈永新.高氟区改水后8~12岁儿童尿氟水平动态观察[J].中国地方病学杂志,2003,22:414-415.
- [27] 万桂敏,莫志亚,刘忠杰,陈志,佟建冬,赵瑞兰.地方性氟中毒患者多项检验指标的测定及分析[J].中国地方病学杂志,2001,20:137-139.
- [28] 薛诚,陈学敏,杨克敌.硒、锌对氟在大鼠体内吸收、排泄、蓄积过程的影响[J].环境与健康杂志,2002,19:170-172.
- [29] 莫非,夏曙华,喻茂娟,张晋,王丽,周旋,等.氟骨症患者血锌铁钙镁铜磷水平测定[J].中国地方病学杂志,2007,26:203-205.
- [30] 冯利红,赵岩,曾强,侯常春,张磊.经济状况对儿童饮水型氟中毒及膳食营养素摄入水平影响[J].预防医学情报杂志,2011,27:649-654.

[本文编辑] 孙岩