

亚慢性氟中毒致小鼠脑损伤的作用及机制研究

裘林晨

浙江师范大学化学与生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2023年2月16日; 录用日期: 2023年3月2日; 发布日期: 2023年3月8日

摘要

氟对人体有双重作用, 氟是人体所需的微量元素, 但是一旦过量就会造成氟中毒。地方性氟中毒是指人们在生活中摄入过量的氟而导致的全身性蓄积性中毒。地方性氟中毒作为一种病因清楚但机理未明的疾病, 一直得到国内外的广泛关注。自由基损伤学说是其中一种比较公认的学说, 但这几年钙矛盾学说逐渐成为研究热点。 Ca^{2+} 是神经细胞内一种重要的信息分子, L-型钙离子通道在调节胞质内 Ca^{2+} 的水平中发挥重要作用, 通过探讨L型钙离子通道在氟致脑影响的作用研究, 从分子水平完善氟中毒致氧自由基损伤学说和钙矛盾疾病学说, 进一步探讨氟致脑损伤的发病机制, 为防治氟致脑损伤提供新途径和新方法。

关键词

氟中毒, 脑损伤, 细胞凋亡, L型钙离子通道

Study on the Role and Mechanism of Subchronic Fluorosis Induced Brain Injury in Mice

Linchen Qiu

College of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Feb. 16th, 2023; accepted: Mar. 2nd, 2023; published: Mar. 8th, 2023

Abstract

Fluoride has a dual effect on the human body. Fluoride is a trace element needed by the human body, but once it is excessive, it will cause fluorosis. Endemic fluorosis refers to the systemic cumulative poisoning caused by excessive intake of fluorine in People's Daily life. Endemic fluorosis, as a disease with clear etiology but unknown mechanism, has been widely concerned at home and

abroad. The theory of free radical damage is one of the more recognized theories, but the calcium paradox theory has gradually become a research hotspot in recent years. Ca^{2+} is an important information molecule in nerve cells, and L-type calcium channel plays an important role in regulating the level of cytosolic Ca^{2+} . By exploring the role of L-type calcium channel in the influence of fluorosis on the brain, we improve the theory of oxygen free radical damage caused by fluorosis and the theory of calcium contradiction disease from the molecular level, and further explore the pathogenesis of brain damage caused by fluorosis. It provides a new way and method for the prevention and treatment of brain injury caused by fluoride.

Keywords

Fluorosis, Brain Injuries, Apoptosis, L-Type Calcium Channels

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

氟(Fluorine, F)是一原子量为 18.99 的非金属化学元素,在自然界分布很广,大多以化合物形式存在,土壤中氟化物可溶于水,容易被动物和植物所吸收。氟是人类生命活动必须的微量元素之一,每日摄入小剂量氟化物,可促进牙齿和骨骼的正常生长发育,也有利于神经系统的传导和酶系统的正常活动,但长期过量摄入会导致氟中毒[1]。氟中毒是由于一定地区环境中氟元素过多,生活在该环境中的居民经饮水、食物和空气等途径长期摄入过量氟而引起的以氟骨症和氟斑牙为主要特征的一种慢性全身性疾病,过量氟不仅损害机体的骨骼和牙齿等骨组织,也影响非骨相组织、器官以及物质代谢过程[2]。氟中毒按类型可分为饮水型、燃煤型和饮茶型 3 类。我国的地方性氟中毒(即“地氟病”)病情十分严重,以饮水型为主,病区分布广泛,分布于 1300 多个县;受威胁人口众多,病区人口约 2.6 亿,是一个严重的公共卫生问题[3]。

研究表明,氟化物在组织器官中的蓄积是造成氟损伤作用的物质基础,长期摄入氟可以造成氟离子透过血-脑屏障在脑组织中蓄积,影响大脑神经细胞的形态和功能,引起脑组织出现形态、代谢和功能的改变,影响儿童智力发育,抑制神经活动,损害学习记忆能力等[4], Ca^{2+} 是神经细胞内一种重要的信息分子,L-型钙离子通道在调节胞质内 Ca^{2+} 的水平中发挥重要作用,因此氟中毒致脑损伤与 L 型钙离子通道的相关性逐渐得到关注,本文对氟的积蓄及其对组织的毒性影响和作用机理进行综述。

2. 地方性氟中毒的研究进展

氟中毒的发病机制非常复杂,至今还未能完全清楚地阐明。近十几年来,国内外的氟研究学者从各方面对其发病机制进行了深入的研究。有关地氟病发病机制方面涉及的研究论文多涉及氧化应激水平升高、信号转导通路改变、凋亡增强、钙代谢紊乱、线粒体改变等。其中自由基学说与氧化应激是研究最多和最广泛[5]。

2.1. 氟导致自由基损伤和氧化应激理论

越来越多的研究显示,自由基水平增高可能是氟中毒发病机制的重要中间介导环节[6]。大量的研究表明,地方性氟中毒患者和实验性氟中毒动物体内脂质过氧化物和蛋白氧化产物含量增高,抗氧化

酶或抗氧化物质水平降低或呈代偿性改变, 氧化应激水平上升[7]。Shayiq 等研究发现氟化物抑制脂质过氧化与糖原酵解受抑制从而影响氧自由基的生成有关[8]。

研究表明, 氧化应激参与了氟中毒的病理过程。于志成等[9]首先提出了氟中毒与自由基相关的学说。该学说认为, 正常情况下体内的氧化与抗氧化系统处于平衡状态, 过量的氟进入体内后, 干扰了这种平衡, 使超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH.Px)等抗氧化酶的生物活性降低[10], 自由基在体内大量蓄积, 脂质过氧化作用增强[11], 其终产物丙二醛(MDA)可交联蛋白质和磷质的氨基, 使膜性结构的脆性增加[12]。随着研究的不断深入, 研究者根据中枢神经系统内不饱和脂肪酸含量高, 脑需氧量以及氧自由基产生多等特点, 开展了以自由基损伤学说为理论依据的氟的中枢神经毒理相关研究。氟中毒能使脑组织的相关酶等失常, 结果表明自由基损伤学说可能是氟中毒致学习记忆力损伤的机制之一[13]。

2.2. 氟中毒与细胞凋亡理论

近些年来, 对氟中毒诱发细胞凋亡调控机理的研究中发现: 多种基因及其表达产物都与氟中毒诱导的细胞死亡过程密切关系。如过量氟暴露引起的细胞 Fas/Fas.L 通路激活、蛋白激酶 C 激活、半胱天冬蛋白酶表达水平升高、Bax/Bcl-2 通路改变等。氟中毒诱发的凋亡与 C-Jtm 氨基末端激酶(JNK)信号通路磷酸化的激活有关。高氟通过刺激活性氧依赖通路而诱发凋亡。凋亡与抗氧化酶活性降低有关[14]。氟中毒导致的细胞凋亡是广泛性细胞损害的基础。

Bcl-2 家族成员的构成比例是凋亡调控的关键因素之一, Bcl-2 是凋亡分子机制研究的主要靶分子。随着对 Bcl-2 以及凋亡本身研究的日渐深入, Bcl-2 的作用机制和凋亡的分子机制逐渐被阐明。Bcl-2 能促进凋亡基因 P53 在细胞分裂 G1 期发挥卡点功能→缺陷 DNA→启动凋亡; 抑制凋亡基因 bcl-2 抗凋亡直接抗氧化, 抑制线粒体释放促凋亡的蛋白质, 抑制促凋亡的 Bax, Bak 细胞毒和 Cascades 的激活, 以及维持细胞钙稳态并抑制 Ca^{2+}/Mg^{2+} 依赖的核酸内切酶[15]。

另外也有研究发现 Caspases 中的 Caspases-2、-8、-9、-10 是细胞凋亡的起始者, Caspases-3、-6、-7 是细胞凋亡的执行人[16]。Caspases 在细胞凋亡时可以水解 BCL-2 蛋白, 它不仅消除了 BCL-2 蛋白的抗细胞凋亡作用, 而且研究显示 BCL-2 的水解片段也有促细胞凋亡的作用。Caspases 同时影响 DNA 修复与复制、mRNA 剪接等重要过程。因此, 可以说 Caspases 蛋白酶在细胞凋亡过程中处于中心地位。而 c-myc、bcl-x 基因具有双向调节的作用[17]。活性氧(ROS)可损伤线粒体, 使线粒体跨膜电位降低、细胞色素 C 释放进入胞浆, 进而在 ATP 存在的条件下细胞色素 C 协助凋亡蛋白酶激活因子激活 Caspase-9 引起级联反应。导致 Caspase-3 激活而引起染色体断裂, 并在氟化物的激活下再进一步裂解成多聚 ADP 核糖聚合酶, 由此导致 DNA 断裂和细胞最终凋亡[18]。

2.3. 氟中毒与基因的表达和细胞信息的传导

研究发现氟中毒与 p53 的有密切联系, 并证实氟在致肝肾细胞凋亡的同时, 相关基因 p53 表达增强。为探讨氟对离体成骨细胞 c-Fos、c-Jun 基因表达的调控及细胞增殖的影响, 分离成骨细胞在不同浓度氟溶液中培养, 检测细胞增殖及氟诱导的 c-Fos、c-Jun 的表达[19]。

实验表明氟能够刺激成骨细胞增殖, 并诱导成骨细胞转录因子 c-Foc、c-Jun 的表达, 促进成骨细胞增殖基因的表达及细胞的增殖, 其表现为剂量依赖性[20]。另外, 多种实验证实氟中毒时, NO 作为内源性自由基, 也是体内一种重要的信使分子, 在氧化应激反应中的作用是双重的能使体内细胞信号骨细胞 c-Fos、c-Jun 等基因表达增强, 信息分子 NO 含量明显增加及 NOS 活性升高[21]。通过微观分子水平来研究氟中毒在基因表达和细胞信号传导过程中的危害和损伤, 更能揭示氟中毒的本质, 这也将成为研究氟中毒机理的重要研究方向和趋势之一。

3. 氟中毒对骨相器官的损伤

3.1. 氟骨症

氟骨症作为地氟病的重要骨相病症之一，其发病症状较为痛苦，主要表现为关节疼痛、活动受限、关节变形、骨质破坏[22]。腰腿关节疼痛。患者常会感到关节僵直，骨骼变形以及神经根、脊髓受压迫，脊柱和四肢关节发生持续性疼痛，静止的时候会加剧，活动后可稍稍缓解；神经根受压者疼痛加剧，病情严重时，关节、脊柱固定，脊柱侧弯，生活难以自理；脊髓或神经根受压者四肢麻木，躯干疼痛。

现阶段较为简单有效的明确诊断方法是 X 线检查[23]，其治疗方法主要有三个进程，病因治疗法是通过脱离高氟环境，尽可能去除引起氟中毒氟骨症的病因，使机体避免长期摄入过量氟的方法进行治疗。过程较为漫长，且适用于中毒不深的人群。一般治疗就是通过要加强营养，补足蛋白质，补充多种维生素特别是维生素 D，并鼓励患者户外活动采用肌肉按摩等措施，以助患者早日康复。而对症治疗就是配合其发病症状给予治疗，有疼痛者，给予适量非甾体类镇痛剂；有骨骼畸形者，应局部固定或行矫形手术，防止畸形加剧；一旦出现椎管梗阻或截瘫时，则应及早手术，解除神经压迫。近年出现了新的疗法就是针灸治疗法，该项技术还不成熟，但针灸治疗氟骨症疗效肯定、成本低、毒副作用少的优点，值得研究者深入探讨[24]。

3.2. 氟斑牙

氟斑牙形成的病因是患者在牙齿发育矿化时，机体持续从空气、饮水、食物中摄入过量的氟导致釉质发育不完全，但其分子层次上的形成机制还未阐明[25]。

从釉基质蛋白及蛋白酶受氟影响的方面来看，釉原蛋白构成釉质基质，而该蛋白的降解延迟和清除障碍则可能会导致釉质中的有机成分含量升高，形成氟斑牙[26]。现有猜测认为氟通过内质网应激反应影响蛋白酶的分泌导致釉质矿化异常，内质网在调节细胞内钙平衡及诱导细胞凋亡方面具有重要作用[27]。当损伤内质网的正常生理功能，使细胞不能正确合成蛋白质或不能发挥正确的生理功能时，即内质网稳态遭到破坏，也就是内质网应激反应。当体内氟过量时，细胞启动内质网相关凋亡程序，导致细胞死亡[28]。

氟斑牙被认为属于“钙矛盾”疾病的一种，即整个机体缺钙，但细胞内 Ca^{2+} 流量增多，从而引起细胞凋亡，导致一些疾病的发生[29]。而其应用在氟斑牙中时，即过量氟摄入机体，会导致成釉细胞 Ca^{2+} 内流增加，产生钙超载，诱导成釉细胞凋亡[30]。

4. 氟中毒对非骨相器官的损伤

4.1. 对智力的影响

临床研究，在我国山西、河南、天津、贵州、内蒙等省市，氟病区的研究调查显示，居住在燃煤型、饮水型等地氟病区儿童智力(IQ)明显低于非病区的儿童，智力下降与体内氟含量有密切相关的关系。流行病学调查显示，体内氟含量过高，可降低儿童反应的速度以及抽象思维的能力，影响儿童学习新生事物的能力[31]。国内资料调查显示，氟病区胎儿大脑发育迟缓，并且神经细胞形态改变。国外也有相关的报道，如印度氟病区的调查发现，饮水含氟量高的村庄，患者的认知功能有明显的降低。部分儿童伴有头痛、失眠、怠倦等情况，高氟地区儿童的智力有明显的降低，其降低水平与尿氟含量呈负相关关系，智力的降低与该地区的教育水平和经济条件无关[32]。生活在高氟地区的成年人也会有脑力劳动能力下降的情况，高氟不仅对成年人有影响，对中年人也有认知能力的影响。研究表明，氟中毒抑制大鼠的自发性活动并且使的大鼠的自我调节能力下降、摄食减少体重下降，对大鼠的记忆有损伤作用[33]。综上所述，

氟中毒对智力有损伤。

4.2. 对脑内细胞结构的影响

氟是人体所必需的微量元素之一，对神经系统的传导和酶的相关作用有营养价值，过量的氟对脑细胞的结构有很大影响。氟在脑中的蓄积主要是在中枢神经系统中，海马是与学习、记忆的功能密切相关的重要脑区，突触在神经传递中起重要作用，海马极易受到外来物质的影响，从而发生变化，比如药物、环境等因素影响。高氟可对海马中的神经细胞、神经纤维、血脑屏障造成病理变化。对大鼠的实验研究表明氟中毒可使脑内海马突触微结构参数，即突触界面曲率、突触间隙宽度、突触后密集区厚度和突触活动带长度发生显著变化。利用小鼠做相关实验，高氟组在染毒十周之后脑内的海马、杏仁核、皮层、小脑等的神经细胞均发生不同程度的病变[34]。综上所述，高氟对脑内细胞结构有极大的破坏。

4.3. 对神经递质及受体的影响

研究表明，氟对神经系统的毒性作用主要表现在对神经递质以及受体上，高氟对神经递质的影响是间接的，是神经递质合成酶的作用结果。慢性氟中毒脑损伤的机制明显与氧化应激水平升高和神经性递质——受体改变有关。氟中毒造成脑内的神经细胞的受体和递质的合成减少，神经信息的传递收到影响。有研究显示，慢性氟中毒大鼠大脑、小脑和延髓等部位氧化水平明显升高、抗氧化酶活性降低，神经递质如多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺等发生异常改变。自由基学说是氟中毒比较公认的学说，氟是比较活泼的元素，引起自由基相关的反应，机体摄入过多的氟以后，氟会与体内的多种分子发生反应，破坏正常的组织化学结构和生理功能。氟中毒大鼠组织神经元特异性烯醇酶含量明显下降，证明氟可以对神经递质及受体造成影响。

4.4. 对脑组织中核酸、蛋白质的影响

过量的氟摄入会使得脑中的核酸和蛋白质的合成造成影响，氟在体内累积一段时间以后，氟含量增多引发 DNA、RNA 的损伤并抑制其合成。过量的氟可作为一种外源性诱导物引起 DNA 断裂、遗传信息和结构错误。氟中毒使得小鼠学习记忆能力降低与脑内的受体蛋白表达呈正相关关系。间接说明动物学习记忆能力与脑组织的受体表达有很大关系。慢性氟中毒致使脑组织的蛋白质表达水平降低，蛋白质表达水平与相应的学习记忆能力之间存在相互影响的联系，受体 mRNA 及蛋白表达水平越低，大鼠的学习记忆能力越差，氧化应激水平及抗氧化能力改变。氟是一种电负性极强、化学性质活泼的强氧化剂，与尿嘧啶及酰胺之间有很强的亲和力，较高浓度氟可造成 DNA、RNA 结构改变，增加 DNA 复制过程中碱基配对的错误频率。除直接造成 DNA 断裂外，过量氟还可抑制 DNA 和 RNA 的合成。它可与细胞中的磷酸盐形成镁氟磷酸盐，抑制 DNA 多聚酶和 RNA 酶活性，造成 DNA 损伤后难以修复或修复错误报道，体外培养的人成釉细胞内质网就会发生膜褶皱和错误折叠，从而破坏 DNA 合成的环境，抑制 DNA 合成。过量氟可直接引起蛋白质(如酶)结构和活性的改变，也可阻碍肽链的起始合成从而降低蛋白质的合成率。实验证明，慢性氟中毒兔的脑组织中可溶性蛋白、碱性蛋白和总蛋白含量显著降低。

5. L 型钙离子通道及钙稳态的作用

5.1. L 型钙离子通道

L 型钙离子通道(L-type Ca^{2+} channels, LTCCs)是一种高电压激活质膜钙通道，是唯一对钙离子阻滞剂敏感的通道蛋白，其主要功能是介导钙离子的内流，是提高细胞内钙离子浓度的主要途径，L 型钙离子通道是由 $\alpha 1$ 、 β 、 γ 、 $\alpha 2$ 及 δ 等多个单位组成的高分子跨膜蛋白复合物，而 $\alpha 1$ 亚基位于离子通道的核心

位置, 决定了 L 型钙离子通道的生理活动, 是选择离子传导的功能单元和钙离子拮抗剂的结合位点。 $\alpha 1$ 有 4 种亚型, 分别称为 Cav1.1、Cav1.2、Cav1.3、Cav1.4 [35]。

现在, 国内外关于过量的氟离子对于各种细胞组织中 L 型通道影响的研究较少。从初可嘉等[36]研究发现, 在燃煤型氟斑牙动物模型中, *cacna1C* 基因表达下降, 从中推测是因为钙和氟具有高亲和力, 过量的氟导致牙胚的钙离子减少, 细胞内流钙离子也随之减少。与此同时, 矿化前沿的钙离子的转运受到抑制。随着氟离子在牙胚细胞中的分布不同, 造成矿化不均匀, 这可能是氟斑牙发生的一个可能机制。

5.2. 钙稳态

质膜 Ca^{2+} 转位酶和细胞内钙池系统共同操纵控制细胞内钙稳态[37]。细胞损害时, 这一操纵过程紊乱就会导致 Ca^{2+} 内流量增加, Ca^{2+} 从细胞内储存部位释放与或通过质膜逐出抑制, 从而导致细胞内 Ca^{2+} 浓度不可控制的持续性增加, 一旦细胞内 Ca^{2+} 浓度持续高于生理水平以上就必然导致维持细胞结构和功能的重要大分子遭到难以控制的破坏。而且这种持续增加将会完全破坏正常生命活动所必需的由激素和生长因子刺激而产生的短暂的 Ca^{2+} 浓度瞬变, 由此危及线粒体功能和细胞骨架结构, 最终激活不可逆的细胞内成分的分解代谢过程。

细胞中钙离子的浓度的升高被认为是细胞凋亡的一个重要条件, 一般正常情况下, 钙离子浓度在细胞内外有较大浓度差, 胞内钙离子处于低稳态[38]。当细胞受到损伤时, 胞内钙离子浓度会持续性过度升高, 胞内增多的钙离子活化钙离子, 镁离子依赖的内源性核酸酶, 会使核染色质 DNA 降解成单个寡核苷酸小体[30], 从而出现凋亡。钙通道、钠钙离子交换系统、钙稳态酶等几个方面对钙稳态的维持有着至关重要的作用。

钙稳态对正常神经功能的维持至关重要。参与调节钙稳态的跨膜转运蛋白主要有 L 型钙离子通道、质膜钙离子 ATP 酶和钠钙交换体。当细胞受到某种刺激后, L 型钙通道开放, 膜去极化产生互动作用, 导致通道开放减弱或失活[39]。这种负反馈性的 L 型电压依赖性钙通道的自身调控称为钙依赖性失活, 这对于维持细胞内钙离子浓度在正常范围内即钙稳态有重要意义。

6. 小结与展望

慢性氟中毒对脑损伤的影响已成为当前国际氟研究中较为热门的研究问题。临床上肯定了地方性氟中毒患者有头痛、头晕、记忆力减退等中枢神经系统功能障碍症状, 而实验性氟中毒动物表现有震颤、紧张、麻痹等神经毒性作用的改变[40], 并且地氟病病区儿童智商的改变已经在数个国家得到证实, 动物实验也肯定了高氟对学习记忆能力的负面作用[41]。

地方性氟中毒虽然病因清楚, 但机理未明, 同时慢性氟中毒致脑损伤的发生机制较为复杂, 自由基损伤学说能较好地解释和贯通脑损伤的机制, 是其中一种比较公认的学说[42]。然而国内外有关钙矛盾机制的研究很少见, L-型钙离子通道与氟中毒致脑损伤的相关性研究尚未见报道, 通过探讨 L 型钙离子通道在氟致脑影响的作用研究, 从分子水平完善氟中毒致氧自由基损伤学说和钙矛盾疾病学说, 进一步探讨氟致脑损伤的发病机制, 为防治氟致脑损伤提供新途径和新方法, 具有重要意义。

参考文献

- [1] 冉龙艳, 桂传枝, 吴昌学, 何江, 黄昕, 官志忠. 燃煤型氟中毒大鼠学习能力及脑组织 B-raf 活化的变化[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(4): 400-403.
- [2] 于倩. 硒镉镉氟中毒鸡肝脏毒性作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2009.
- [3] 陈媛, 熊传龙, 张琦, 陶勇. 氟中毒暴露途径及健康效应研究进展[J]. 中国疾病预防控制中心农村改水技术指导中心, 2016, 33(1): 84-87.

- [4] Geemerts, F., *et al.* (1986) Kinetics of Fluoride Penetration in Liver and Brain. *Fluoride*, **19**, 108-112.
- [5] 官志忠. 关注地方性氟中毒发病机制研究的重要性和热点问题[J]. 中华地方病学杂志, 2014, 33(2): 119-120.
- [6] 官志忠, 杨沛施. 氟中毒大鼠血清和红细胞中脂质过氧化物水平及抗氧化物质含量变化[J]. 中华地方病学杂志, 1990(1): 4-6.
- [7] Spittle, B. (2000) Fluoride and Intelligence. *Fluoride*, **33**, 49-51.
- [8] Shayiq, R.M., Raza, H. and Kidwai, A.M. (1986) Fluoride and Lipid Peroxidation: A Comparative Study in Different Rat Tissues. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, **37**, 70-76. <https://doi.org/10.1007/BF01607731>
- [9] 王志成, 富德, 关德宏, 等. 自由基对氟中毒发病的影响及其阻断方法的研究[M]//中国氟研究文选. 贵阳: 科技出版社, 1995: 67-72.
- [10] 祝文静, 章子贵, 申秀英, 徐晓虹, 张璟. 氟中毒发病机制及硒的抗氟作用[J]. 中国地方病学杂志, 2009(6): 704-706.
- [11] Ranjan, R., Swarup, D., Patra, R.C., *et al.* (2009) Oxidative Stress Indices in Erythrocytes, Liver, and Kidneys of Fluoride-Exposed Rabbits. *Fluoride*, **42**, 88-93.
- [12] Gao, Q., Liu, Y.J. and Guan, Z.Z. (2008) Oxidative Stress Might Be a Mechanism Connected with the Decreased Alpha 7 Nicotinic Receptor Influenced by High-Concentration of Fluoride in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells. *Toxicology in Vitro*, **22**, 837-843. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.12.017>
- [13] 徐辉, 井玲, 李相军, 等. GSH/GSSG 在染氟成骨细胞中的变化[J]. 中国地方病防治杂志, 2008, 23(2): 83-85.
- [14] 官志忠, 高勤, 桂传枝, 等. 慢性氟中毒脑损伤机制探讨[J]. 中华地方病学杂志, 2011, 30(3): 352-354.
- [15] 王卫东, 陈正堂. Bcl-2/Bax 比率与细胞“命运”[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007(4): 393-396.
- [16] 申庆丰, 徐天同, 夏英鹏, 等. 慢性氟中毒大鼠胸髓神经细胞凋亡的研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2008, 18(7): 542-545.
- [17] 葛亚明, 宁红梅, 刘俊伟, 等. 氟对不同世代大鼠大脑皮质细胞凋亡的影响[J]. 中国畜牧兽医, 2010, 37(7): 44-46.
- [18] 吕晓红, 吕晓丽, 李广生. 慢性氟中毒鼠神经元与细胞凋亡相关基因的研究[J]. 中华地方病学杂志, 2003, 22(2): 119-121.
- [19] 呼亚伟, 崔炳元, 张津旗, 等. 氟中毒大鼠肝肾细胞凋亡与 p53 的关系[J]. 中国地方病防治杂志, 2002, 17(3): 141-142.
- [20] 陈璐璐, 童安莉, 余达林, 等. 氟化钠对乳鼠成骨细胞 c-fos、c-jun 基因表达及细胞增殖的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2000, 34(6): 327-329.
- [21] 徐顺清, 舒柏华, 陈志飞. 氟对大鼠脑组织中一氧化氮合成酶活性的影响[J]. 中华地方病学杂志, 1999, 18(2): 136-138.
- [22] 周劲草, 吴中朝, 王京京, 陈仲杰, 赵晓光. 氟骨症针灸治疗概况分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(2): F0004.
- [23] 段庆红, 陈绪光, 焦俊, 胡建, 王小林, 官志忠. DR 在地方性氟中毒病区氟骨症筛查的应用价值[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(3): 474-475.
- [24] 唐余敬, 蓝奉军, 李光第, 汪建, 刘日光. 钙离子在慢性氟中毒发病机制中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(17): 2745-2753.
- [25] 钟炜轲, 贺凌飞, 余日安. 氟斑牙形成的分子机制研究进展[J]. 广州医学院学报, 2011, 39(1): 97-101.
- [26] 陈锐, 朱丽德孜·托列别克, 赵琳, 等. 氟对大鼠成釉细胞中 MMP-20、KLK4 表达的影响[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2013, 34(4): 433-436.
- [27] Zhang, Y. and Berger, S.A. (2004) Increased Calcium Influx and Ribosomal Content Correlate with Resistance to Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Cell Death in Mutant Leukemia Cell Lines. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 6507-6516. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306117200>
- [28] 彭睿, 李玲, 管晓燕, 等. 氟斑牙发生的分子机制的研究现状[J]. 中华地方病学杂志, 2016(1): 71-74.
- [29] Gerasimenko, J.V., Gerasimenko, O.V. and Petersen, O.H. (2014) The Role of Ca²⁺ in the Pathophysiology of Pancreatitis. *The Journal of Physiology*, **592**, 269-280. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.261784>
- [30] 马林, 张颖, 钟鸣, 等. 氟对体外培养大鼠成釉 HAT-7 细胞活性和对细胞内 Ca²⁺浓度的影响[J]. 实用口腔医学杂志, 2015, 31(1): 7-10.

- [31] 唐乐, 张佳勇, 胡晓晓, 阮琴, 欧阳玮, 章子贵. 慢性氟暴露致小鼠海马损伤及 L-型钙拮抗剂的干预作用[J]. 环境科学学报, 2020, 40(6): 2271-2277.
- [32] 曹丽婷, 徐薇, 吕军, 高冰, 马宝慧. 氟化钠对 H9c2 心肌细胞 p38MAPK 表达的影响[J]. 包头医学院学报, 2022, 38(4): 45-4864.
- [33] 张笑妍, 李洋杰, 王正东, 颜南. 氟中毒致神经损伤机制的研究进展[J]. 沈阳医学院学报, 2021, 23(6): 617-621.
- [34] 刘小慧, 王宝军. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病发病机制中相关通路的研究进展[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(2): 117-119.
- [35] 李玲, 刘怡, 彭睿, 李虎, 刘建国. 氟对成釉细胞钙稳态的影响及其机制的研究进展. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(1): 34-36.
- [36] 初可嘉. 燃煤来源型过量氟对仔鼠下切牙牙胚钙稳态机制的影响遵义[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医学院, 2013.
- [37] 陈蕾, 陈志鹏, 李术, 徐世文. 钙稳态失衡在锰致体外培养鸡胚神经细胞凋亡中的作用[J]. 畜牧兽医学报, 2010, 41(3): 360-365.
- [38] 高菁华, 汤浩. 钙通道的分类和几种主要钙通道的功能[J]. 日本医学介绍, 2005, 26(5): 232-234.
- [39] 刘志国. 细胞内钙的稳态平衡[J]. 武汉食品工业学院学报, 1999(1): 30-32.
- [40] 官志忠. 慢性氟中毒所致脑损伤研究进展[J]. 中国地方病学杂志, 2010, 29(2): 228-230.
- [41] Guan, Z.Z., Wang, Y.N., Xiao, K.Q., *et al.* (1998) Influence of Chronic Fluorosis on Membrane Lipids in Rat Brain. *Neurotoxicology and Teratology*, **20**, 537-542. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(97\)00136-0](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(97)00136-0)
- [42] 官志忠, 高勤, 桂传枝, 刘艳洁, 冉龙艳. 慢性氟中毒脑损伤机制探讨[J]. 中国地方病学杂志, 2011, 30(3): 352-354.