

## 氟暴露所致脑损伤及硒的干预作用

章子贵

(浙江师范大学化学与生命科学学院, 金华 321004)

**摘要** 氟是人体必需的微量元素, 但摄入过量能引起骨相系统损害。流行病学和动物实验结果表明, 长期过量氟暴露还能损害中枢神经系统, 从而损伤动物的学习记忆力和儿童的智商。自由基损伤学说可能是氟致脑损伤的机理之一。而硒也是人类必需的微量元素之一, 动物实验结果表明, 适量硒能拮抗氟致脑功能的损伤, 其机理可能与硒的抗氧化性的生物学功能有关。

**关键词** 氟中毒, 学习和记忆, 硒, 干预作用。

**分类号** B845

近些年来, 由于环境因素所造成的脑功能的损伤已越来越引起学者们的关注, 地方性氟中毒(地氟病)就是其中之一。地氟病属典型的地球化学性疾病, 累及世界许多国家和地区<sup>[1,2]</sup>。地理性高氟、氟工业废物的污染、煤烟排放物、不良饮茶习惯, 使全世界有 5 亿人口接触高氟。地氟病是我国当前危害最严重的地方病, 直至上世纪 90 年代末, 全国受威胁的病区人口还有 1 亿多。地氟病主要分为燃煤型、饮水型和饮茶型三种, 其中饮水型氟中毒分布在除上海以外的 29 个省(市、自治区)的 1054 县(市、旗), 病区总人口为 27226 万, 其中饮用高氟水的 6300 多万人中有近 3000 万人出现病症, 因此, 地氟病的防治工作还相当艰巨。地氟病可引起机体骨骼和牙齿等骨相器官广泛的病理性损害已是众所周知的事实<sup>[2]</sup>, 由于长期过量氟摄入可使氟透过血脑屏障并积蓄在脑内, 从而损害中枢神经系统, 因此, 近些年来, 地氟病对中枢神经系统的影响已引起关注<sup>[3-5]</sup>。

### 1 氟中毒对动物学习记忆行为及儿童智商的影响

#### 1.1 氟中毒对动物学习记忆行为的影响

氟是人体必需的微量元素, 正常生理状态下, 主要分布于骨相组织(骨骼和牙骨质中)。我国卫生部 2006 年颁布的 GB5749-2006 生活饮用水卫生标准规定: 我国饮水氟卫生标准值集中式供水为 1mg/L, 小型集中式供水和分散式供水为 1.2mg/L。长期饮用含氟量超标的水可引起血氟浓度

升高, 从而导致体内氟蓄积, 引起氟斑牙和氟骨症<sup>[3]</sup>。同时, 氟是原生质毒物, 神经组织对氟的敏感性很高, 过量氟透过血脑屏障而进入脑组织后<sup>[6,7]</sup>, 可对神经组织产生直接损害。行为变化是早期敏感的毒理学指标, 人和动物长期接触低剂量的环境毒物, 常在出现临床和生化指标改变之前, 就表现为功能障碍。因此, 行为发育指标的选择对于确定环境污染物的神经毒性作用具有重要的实际意义<sup>[8]</sup>。开场行为(Open field)作为动物对新环境的探究性和自发性活动, 它的变化主要反应了动物神经系统兴奋性的改变, 动物研究结果显示, 饮用高浓度(中氟 5mg/L 和高氟 10mg/L)氟化钠溶液 3 个月的 2 组小鼠(亚慢性染毒), 其在开场行为反应箱中的移动格数和后腿站立次数均少于蒸馏水对照组和标准氟化钠组(1mg/L); Y-迷宫分辨学习的研究结果显示, 随着氟浓度的增加, 小鼠达到学会标准所需训练次数逐渐增多, 高氟组比蒸馏水对照组多将近一倍( $p < 0.05$ )<sup>[9]</sup>; 穿梭箱条件回避学习记忆能力的检测结果表明, 饮用高氟水的小鼠学习和记忆能力显著落后于对照组<sup>[10]</sup>。Bhatnagar 等的研究再次证实了上述实验结果<sup>[11]</sup>。Ekambaram 等的研究还发现, 高氟能抑制大鼠的自发性神经活动, 使其自我协调能力下降、摄食减少和体重下降<sup>[12]</sup>, 慢性氟中毒的研究结果也表明, 氟中毒对大鼠及子代的学习记忆力有显著的损伤作用<sup>[13]</sup>。上述结果提示, 长期过量高氟摄入能损伤动物的学习记忆等高级神经活动。

#### 1.2 氟中毒对儿童智商的影响

Zhao 等用瑞文法测定了我国山西省某地区(饮水含氟 4.12mg/L)儿童的平均智商(intelligence

收稿日期: 2007-12-31

通讯作者: 章子贵, E-mail: E-mail: zzg@zjnu.cn

quotient, IQ), 结果为 97.69, 明显低于饮水含氟量正常(0.91mg/L)地区的儿童平均智商(IQ 为 105.21)<sup>[14]</sup>。有研究者调查了我国台湾和江苏两省长期居住在高氟地区(水氟含量为  $2.97 \pm 0.79$  mg/L)和低氟地区(水氟含量为  $0.36 \pm 0.15$  mg/L)的儿童智商, 结果显示, 高氟地区儿童智商 IQ 平均低于低氟地区儿童 8~10 个百分点<sup>[15,16]</sup>。Calderon 等对墨西哥 San Luis Potosi 市饮用高氟自来水的 6~8 岁儿童的调查结果显示, 高氟能降低儿童抽象思维能力及反应速度, 并进一步影响儿童的学习能力<sup>[17]</sup>。结果提示, 高氟摄入与儿童智商相对低下有一定的关联度。

## 2 氟致脑损伤的细胞及分子水平的研究

### 2.1 氟中毒对脑细胞亚微结构和细胞膜组织组成成分的影响

脑内海马(hippocampus)是学习记忆的重要脑区, 是氟的神经毒性的靶部位和特异性易损脑区<sup>[18]</sup>, 突触(synapse)是神经信息传递的关键部位, 易受体内外因素的影响而发生可塑性变化。实验研究结果表明, 长期高氟摄入能引起小鼠脑海马内突触间隙显著增宽, 突触后致密物质(Post-Synaptic Density, PSD)显著变薄等病理性改变<sup>[19,20]</sup>。动物研究表明: 慢性氟中毒能引起小鼠海马神经细胞、神经纤维、神经突触及血脑屏障显著受损<sup>[18]</sup>。Shiyaraisshankara 等观察了在饮水中 NaF 含量高达 100mg/L 的环境下生长的胎鼠、新生鼠及出生后 10 周的大鼠, 发现其脑内海马、杏仁核、皮层和小脑等部位神经细胞均严重受损, 细胞膜褶皱, 线粒体膨胀, 染色体固缩、浓染<sup>[21]</sup>。长期高氟摄入还能引起小鼠脑细胞膜磷脂及脂肪酸组成改变<sup>[22,23]</sup>。提示高氟所致脑内神经细胞结构的病理性变化和细胞膜组成成分的改变可能是氟致脑功能损伤的形态学和物质基础。

### 2.2 氟中毒对神经递质和受体的影响

脑内神经递质的代谢及受体的数量是影响脑内神经信息传递的主要因素。氟中毒可引起脑内影响神经细胞递质合成和某些受体数量的减少。长期高氟摄入能使大鼠脑组织内 5-羟色胺、去甲肾上腺素含量显著下降, 而甲肾上腺素含量显著升高<sup>[24]</sup>。亚慢性氟中毒能使小鼠脑组织内一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性显著降低<sup>[25]</sup>。

普遍认为中枢胆碱能系统在学习记忆中具有重要的作用, 有学者由此提出了学习记忆的胆碱能假说(Cholinergic hypothesis), 认为老年性学习记忆减退与胆碱能神经元退变有关<sup>[26]</sup>。氟中毒对脑内胆

碱能系统的影响已引起学者们的关注。实验研究表明, 氟中毒能使小鼠脑组织内乙酰胆碱脂酶(acetylcholinesterase, AchE)活性的显著降低<sup>[25]</sup>, 这和 Byer 等报道过研究结果<sup>[27]</sup>相一致, AchE 活性的降低能使脑组织内乙酰胆碱含量异常增多以及和受体的作用时间延长, 从而影响学习记忆功能。脑内胆碱能受体分为毒蕈碱型(muscarinic acetylcholine receptor, mAChR)和烟碱型(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) 2 大类, 其中脑内 nAChR 损伤已在临床上作为多种神经性疑难病诊断主要指标的之一。动物研究表明, 大剂量氟暴露大鼠学习记忆能力的显著受损可能与氟致脑组织内脂质过氧化过强导致的 nAChR 受体数的显著下降有关<sup>[28]</sup>, 近几年的相关研究报道进一步证明了该实验推论<sup>[29,30]</sup>。

### 2.3 氟中毒对脑组织中基因和蛋白质的影响

随着现代分子生物学技术的不断发展, 研究者们开始从分子和基因水平探讨氟暴露所致脑功能损伤的机理。由于氟是一种电负性极强且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, 因此, 过量氟进入血脑屏障在脑中蓄积后, 作为外源诱导物引起 DNA 和 RNA 的断裂、遗传信息和结构的改变, 增加 DNA 复制过程中碱基配对的错误频率<sup>[31]</sup>。过量氟还可与细胞中的  $Mg^{2+}$ 、磷酸盐形成镁氟磷酸盐, 抑制 DNA 多聚酶和 RNA 酶的活性, 造成 DNA 损伤后难以恢复或修复错误<sup>[32]</sup>。

一般认为, 学习记忆与脑内的物质代谢有关, 尤其是与脑内蛋白质的合成有关。动物实验证明, 慢性氟中毒的脑组织中可溶性蛋白、碱性蛋白和总蛋白含量均显著降低, 且 mRNA 含量也明显降低, 从而使蛋白质合成率也降低<sup>[33]</sup>。

## 3 氟致脑损伤的机理

体内自由基的形成与清除处于平衡状态是保证正常生命活动的必要条件之一, 一旦这种平衡受到破坏, 即可造成机体广泛性损伤。20 世纪 60 年代, 人们开始关注自由基与疾病的关系。自开展地方性氟中毒研究以来, 研究者们对慢性氟中毒的具体发病机制众说纷纭, 但随着对氟中毒患者体内脂质过氧化作用研究的逐步深入, 人们开始关注氟中毒与脂质过氧化作用的关系, 并提出了氟中毒的氧自由基损伤学说<sup>[34-36]</sup>, 其主要内容为: 尽管氟是人体的必需微量元素之一, 但过量摄入也可作为一种外源性毒物, 过量氟影响了体内氧化还原酶的生物活性, 干扰了体内氧化与抗氧化系统的平衡, 使起抗氧化

作用的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等的生物活性受抑, 而起氧化作用的自由基在体内大量蓄积, 含量增加, 脂质过氧化作用增强, 其产物丙二醛 (malonyldialdehyde, MDA) 可交联蛋白质和磷质的氨基, 使膜性结构的脆性增加。动物实验表明, 氟中毒能使脑组织潜在性的氧化水平增高、MDA 含量上升、SOD 活性显著下降<sup>[37-41]</sup>。结果提示, 自由基损伤学说可能是氟致脑损伤的主要机理之一。

#### 4 硒对氟致脑损伤的干预作用

地氟病可引起包括中枢神经系统在内的非骨相和骨相器官的病理性损伤, 目前在地氟病的预防措施和治疗方法方面有许多亟待解决的问题, 其中探寻高效、低毒的新型抗氟药物就是当前亟待解决的问题之一。近年来, 国内在氟和有关微量元素关系方面的研究取得了重要进展, 尤其是微量元素硒拮抗氟毒性方面, 是近年来防治氟中毒的新领域。由于硒是 GSH-Px 和一些抗氧化蛋白不可缺少的组成成分<sup>[42-44]</sup>, 具有消除自由基和维护生物膜的稳定性等重要生理功能, 因此, 硒在机体内的抗氧化作用以及补硒对某些疾病的防治作用越来越引起人们的注意<sup>[43-45]</sup>。在地方病的防治研究中, 硒对克山病、大骨节病的防治作用已被公认, 近年来有关氟、硒元素相互关系及硒对氟致骨相器官和肝脏、肾脏、心脏等非骨相器官损伤的保护也颇受关注<sup>[46-52]</sup>。流行病学现场调查和动物实验均已证明, 一定剂量的硒对可缓解氟中毒, 使尿氟排泄, 纠正自由基和脂代谢紊乱, 明显抑制氟诱导的脂质过氧化, 使 GSH-Px 活性显著升高, 血氟降低<sup>[47,51]</sup>。提示硒对氟致机体损伤的保护作用可能与硒的抗氧化作用有关。

近些年来, 硒对氟致脑损伤的干预作用已有所报道。庞永旬等的研究表明, 硒对氟致人脑细胞超微结构的损伤具有明显的保护作用<sup>[53]</sup>。动物研究表明: 适量硒 (1.5mg/L) 能显著改善小鼠氟致学习能力的损伤, 而且这种改善作用可能与硒逆转氟致海马内突触界面结构及突触体内线粒体内膜的病理性变化<sup>[9]</sup>、脑组织内氟致 AchE 活性的升高及氟致 NOS 活性的降低有关<sup>[25]</sup>, 其机理可能是适量硒能拮抗氟致脑组织抗氧化能力的降低<sup>[54]</sup>。陈军等的研究表明, 硒对氟致大鼠脑神经细胞 DNA 损伤具有明显的保护作用<sup>[55]</sup>。

#### 5 存在的问题和展望

近年来, 氟中毒对脑功能的损伤研究虽取得了较为丰硕的成果, 但有些不足之处, 主要有: (1) 实验研究使用的氟剂量往往过大, 其反应的多是超大剂量氟化物的一般毒性作用, 并不能代表氟化物对其靶细胞的特殊作用; (2) 动物氟暴露时间过短, 多数实验设计的氟暴露时间为 1 至 6 个月, 而现实生活中, 人类与环境化学物往往是低剂量的长期接触; (3) 脂质过氧化最常见的指标是 MDA 和 SOD 等, 其测定方法受多种因素的影响, 不仅特异性与敏感性均较低, 而且所得结果也互有差异或相互矛盾<sup>[56]</sup>; (4) 氟中毒并不是引起体内自由基变化的单一因素, 引起引起体内自由基变化的因素还有许多, 如有研究表明, 短期小剂量氟在富钙饮食条件下并不引起大鼠体内自由基含量增加, 而低钙加氟时自由基含量明显升高, 引起的病理变化更严重<sup>[57]</sup>。此外, 已有研究表明脑细胞内钙离子浓度的变化与学习记忆功能密切相关<sup>[58,59]</sup>, 因此, 氟致脑损伤过程中脑细胞内钙离子浓度的变化应当引起关注。因此, 针对上述氟的神经毒性研究中存在的主要问题, 在研究方法等方面做一些改进, 如适当降低氟染毒的剂量、适当延长染毒时间、选用特异性与敏感性较好的脂质过氧化作用的指标 (如自由基-自旋标记法<sup>[60]</sup>)、在探讨氟中毒的神经毒性的机理时, 增加以脑细胞内钙离子浓度的变化为观测终点等。此外, 目前国内外有关脑内神经信号传导途径中对氟敏感的、特异性较强的一些靶蛋白、靶分子的研究报道不多。神经信号传导途径中核转录因子的表达水平<sup>[61-63]</sup>等与脑内神经信号的传导关系密切, 开展氟致脑功能的损伤与脑内这些特异性的靶蛋白或靶分子的相关性研究对探讨氟中毒对中枢神经系统损伤的分子机理无疑有重要意义。至于以往硒对氟致脑功能损伤的干预作用研究, 主要侧重于硒对氟中毒的拮抗作用, 而硒对氟中毒的预防作用和治疗作用的研究鲜见报道, 因此有必要进一步开展硒对氟致脑功能损伤的预防和治疗作用的研究。由于氟对机体损害的广泛性, 地氟病临床症状和中枢神经系统结构与功能的复杂性等多种因素影响, 增加了氟致脑损伤治疗研究的难度, 氟致脑损伤治疗还有待于进一步深入研究。我国是地氟病高发的国家, 进一步开展氟致脑损伤及硒的干预作用的研究, 对于提高我国的国民素质, 促进我国社会的可持续健康发展具有重要的理论和现实意义。

## 参考文献

- 1 National Treasure employees Union, Why epa's headquarters union of scientists opposes fluoridation. *Fluoride*, 1999, 32: 179
- 2 Mehmet NT, Banu Kale Koroğlu, Çağatay Arslan, et al. Osteosclerosis due to endemic fluorosis. *Science of The Total Environment*, 2007, 373(1): 43
- 3 Bhatnagar M, Rao P, Sushma J, et al. Neurotoxicity of fluoride: neurodegeneration in hippocampus of female mice. *Indian J. Experiment Biology*, 2002, 40(5): 546
- 4 Bruce S. Fluoride and intelligence. *Fluoride*, 2000, 33: 49
- 5 Li X S, Zhi J L, Gao R O. Effect of fluoride exposure on intelligence in children. *Fluoride*, 1995, 28(4): 189
- 6 Geeraerts F, Gijss G, Finne E. et al. Kinetics of fluoride penetration in liver and brain. *Fluoride*, 1986, 19(2): 108
- 7 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(5): 257
- 8 张晨, 凌冰, 刘继文等. 氟-砷联合染毒对大鼠子代神经行为发育的影响. *卫生研究*, 1999, 228: 337
- 9 章子贵, 许晓路, 申秀英. 砷对氟致小鼠学习记忆损伤的改善作用. *卫生研究*, 2001, 30(3): 144
- 10 孙增荣, 刘凤贞, 吕丽娜等. 高氟饮水对小鼠脑功能的影响. *中国地方病学杂志*, 2000, 19(4): 262
- 11 Bhatnagar M, Rao P, Sushma J et al. Neurotoxicity of fluoride: neurodegeneration in hippocampus of female mice. *Indian J Exp Bio*, 2002, 40(5): 548
- 12 Ekambaram P, Paul V, Calcium oreverting locomotor behavioral and dental toxicities of fluoride by decreasing serum fluoride level in rats. *Fluoride*, 2001, 9(4): 141
- 13 Wang J D, Ge Y M, Ning H. M et al. Effect of high Fluoride and low iodine on biochemical indexes of the brain and learning memory of offspring rats. *Fluoride*, 2004, 37(3): 201
- 14 Zhao L B, Ling G. H, Zhang D H, et al. Effect of A Hing Fluoride water supply on children's intelligence. *Fluoride*, 1996, 29(4): 190
- 15 Lu Y, Sun Z R, Wu L N et al. Effect of hight-fluoride water on intelligence in children. *Fluoride*, 2000, 33(2): 274
- 16 Xing Q, Liang Y, Chen L et al. Effect of fluoride in drinking water. *Fluoride*, 2003, 36(2): 84
- 17 Calderon J, Blenda M, Marielena N et al. Influence of fluoride exposure on reaction time and visuospatial organization in children. *Epidemiology*, 2000, 11(4): 153
- 18 孙增荣, 刘凤贞, 杨海贤等. 饮高氟水小鼠脑海马回组织超微结构观察. *中国地方病学杂志*, 2000, 19(5): 333
- 19 章子贵, 徐晓虹, 申秀英等. 氟中毒对小鼠学习记忆相关脑区突触结构的影响. *卫生研究*, 1999, 28(3): 210
- 20 申秀英, 章子贵, 许晓路. 砷对氟致小鼠脑海马突触超微结构损伤的影响. *卫生毒理学杂志*, 2002, 16(1): 30
- 21 Shiyaraisshankara Y M, Shiyaraiashankara A R, Gopalakrishna B P, et al. Histological changes in the brain of young fluoride-intoxicated rats. *Fluoride*, 2002, 35(1): 12
- 22 Long Y G, Wang Y N, Chen J, et al. Chronic fluoride Toxicity decreases the number of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. *Neurotoxicology and Teratology*, 2002, 24: 751
- 23 申秀英, 章子贵, 许晓路. 碘氟联用对大鼠脑细胞膜磷脂和脂肪酸组成的影响. *卫生研究*, 2004, 33(2): 158
- 24 陈学军, 薛占瑞, 杨春雨等. 慢性氟中毒大鼠中缝核群 5-羟色胺水平研究. *中国地方病防治杂志*, 2005, 24(1): 108
- 25 章子贵, 申秀英, 翁一飞. 砷氟联合染毒对大鼠脑内一氧化氮合酶及乙酰胆碱酯酶活性的影响. *中国地方病学杂志*, 2007, 26: 156
- 26 Bartus R T. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 1982, 217: 408
- 27 Byers D M, Irwin L N, Moss D E, et al. Prenatal exposure to the acetylcholinesterase inhibitor methanesulfonyl fluoride alters forebrain morphology and gene expression. *Brain Res Dev Brain Res*, 2005, 158(1-2): 13
- 28 Long Y G, Wang Y N, Chen J, et al. Chronic fluoride toxicity decreases the number of nicotinic acetylcholine receptors in rat brain. *Neurotoxicology and teratology*, 2002, 24: 751
- 29 Chen J, Shan K R, Long Y G, et al. Selective decreases of nicotinic acetylcholine receptors in PC12 cells exposed to fluoride. *Toxicol*, 2003, 183(1-3): 235
- 30 Shan K R, Qi X L, Long Y G, et al. Decreased nicotinic receptors in PC12 cells and brains influenced by fluoride toxicity-a mechanism relating to a damage at the level in post-transcription of the receptor genes. *Toxicol*, 2004, 200(1-3): 169
- 31 Satoh R, Kishino K, Morshed S R, et al. Changes in fluoride sensitivity during in vitro senescence of normal human oral cells. *anticancer Res*, 2005, 25(3B): 2085
- 32 Takeuchi R, Hoshijima H, Onuki N, et al. Effect of anticancer agents on codeinone-induced apoptosis in human cancer cell lines. *Anticancer Res*, 2005, 11(6B): 4037
- 33 Shashi A, Singh J P, Thapar S P. Effect of long-term administration of fluoride on levels of protein L36 from *Thermus thermophilus*. *Fluoride*, 1994, 27(3): 155
- 34 Rzeuski R, Chlubek D, Machoy Z. Interactions between fluoride and biological free radical reactions. *Fluoride*, 1998, 31(4): 43
- 35 Guan Z Z, Yang P S, Pan S, et al. An experimental study of blood biochemical diagnostic indices for chronic fluorosis. *Fluoride*, 1989, 3: 112
- 36 Erdal K, Meral O, Kanat G, et al. Effect of Chronic fluorosis on Lipid Peroxidation and Histology Kidney Tissues in First-and Second-generation Rats. *Biological Trace Element Research*, 2004, 102(1-3): 199
- 37 戴大英, 成元华, 肖开棋等. 抗氧化中药对氟中毒大鼠脑损伤的拮抗作用. *中国地方病学杂志*, 1998; 17: 226
- 38 Guan Z Z, Wang Y N, Xiao K Q, et al. Influence of chronic fluorosis on membrane lipids in rat brain. *Neurotoxicol Teratol*, 1998, 20: 537
- 39 Shao Q L, Wang Y N, Guan Z Z. Influence of free radical inducer on the level of oxidative stress in brain of rats with fluorosis. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 2000, 34(6): 330

- 40 Reddy G B, Khandare A L, Reddy P Y, et al. Antioxidant defence system and lipid peroxidation in patients with skeletal fluorosis and in fluoride-intoxicated rabbits. *Toxicol Sci*, 2003, 72: 363
- 41 Shan K R, Qi X L, Long Y G, et al. Decreased nicotinic receptors in PC12 cells rat brains influenced by fluoride toxicity-a mechanism relating to a damage at the level in post-transcription of the receptor genes. *Toxicology Letters*, 2004, 200: 169
- 42 Karim N, Mihaela D, Gerhard A, et al. Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase:expression pattern during testicular development in mouse and evolutionary conservation in spermatozoa. *Molecular Reproduction and Development*, 2004, 67(4): 458
- 43 Uirich S, Anja U B, Josef K, et al. Selenium and brain function: a poorly recognized liaison. *Brain Research Reviews*, 2004, 45: 164
- 44 Holger S, Lirija A, Esra B et al. Involvement of selenoprotein P in protection of human astrocytes from oxidative damage. *Free Radical Biology & Medicine*, 2006, 40(9): 1513
- 45 王宇, 王铜, 裴俊瑞, 等. 克山病发病危险因素的病例对照研究. *中国地方病学杂志*, 2007; 26(3): 322
- 46 高彦辉, 付松波, 徐春蓓, 等. 硒对饮茶型氟中毒大鼠抗氟能力的影响和骨保护作用. *中国地方病学杂志*, 2005, 24(1): 11
- 47 边建朝, 咸树梅, 叶平, 等. 氟病区人群微量元素水平对血液抗氧化酶类的影响. *中国地方病学杂志*, 1992; 11: 335
- 48 Wang A G, Xia T, Ru R, et al. Antagonistic effect of selenium on oxidative stress, DNA damage, and apoptosis induced by fluoride in human. *Fluoride*, 2004, 37(2): 107
- 49 Han B, Yoon S S, Wu P F, et al. Role of selenium in alteration of erythrocyte parameters in bovine fluorosis. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 2006, 19(6): 865
- 50 Han B, Yoon S S, Su J L, et al. Effects of Selenium, Copper and Magnesium on Antioxidant Enzymes and Lipid Peroxidation in Bovine Fluorosis, 2004; 17(12): 1695
- 51 边建朝, 咸树梅, 叶平, 等. 硒对氟致机体损伤保护作用的实验研究. *中国地方病防治杂志*, 2004, 19(5): 257
- 52 夏涛, 邓淑凯, 王爱国, 等. 硒对氟致人肝细胞 DNA 损伤的拮抗作用. *华中科技大学学报(医学版)*, 2004, 30(1): 22
- 53 庞永旬, 朱平, 张守臣, 等. 镁和硒对氟致脑细胞损伤的保护作用. *中国地方病学杂志*, 1994, 13(6): 329
- 54 申秀英, 章子贵, 许晓路. 硒氟联用对小鼠脑内 PSD 厚度及 SOD 活性的影响. *浙江师大学报(自然科学版)*, 2001, 24(4): 367
- 55 陈军, 陈学敏, 杨克敌. 硒、锌对氟致大鼠脑神经细胞 DNA 损伤的影响. *卫生研究*, 2000, 29(4): 216
- 56 李广生, 徐辉. 再谈慢性氟中毒与氧化应激. *中国地方病学杂志*, 2005, 24(1): 3
- 57 李兴华, 孙波, 李广生. 氟中毒对大鼠骨自由基含量的影响. *中国地方病学杂志*, 2001, 20(2): 98
- 58 章子贵, 徐晓虹, 杜红燕, 等. 衰老性记忆障碍与脑突触体内游离 $[Ca^{2+}]_i$ 的相关性. *生理学报*, 2000, 52(1): 85
- 59 张均田. 老化、老年痴呆与钙代谢失衡及其治疗新途径. *药学报*, 1993, 28(9): 641
- 60 孙玉富. 自由基与氧化应激及其在地方病氟中毒发病中的应用. *中国地方病学杂志*, 2003, 18(1): 37
- 61 Joel L P, Baltimore D. Two Pathways to NF-kB. *Molecular Cell*, 2002, 10: 693
- 62 Thomas H L, Alexander H, Baltimore D. One Nucleotide in a kB site Can Determine Cofactor Specificity for NF-kB Dimers. *Cell*, 2004, 118: 453
- 63 Fanny Longpré, Philippe G, Yves C, et al. Protection by EGb 761 against  $\beta$ -amyloid-induced neurotoxicity: Involvement of NF-kB, SIRT1, and MAPKs pathways and inhibition of amyloid fibril formation. *Free Radical Biology and Medicine*, 2006, 41(12): 1781

## The Study on Brain Impairment from Exposure to Fluoride and the Intervention of Selenium

ZHANG Zi-Gui

(College Of Chemistry and Life Science, Zhe jiang Normal University, Jinhua 321004, China)

**Abstract:** Fluoride is a trace element which human body need, but it can arouse injure on bone System if one who have taken in too much. Epidemiology and results of animals experiment show that it can lead to impairment of central nervous system when exposure to high doses of fluoride occurs for prolonged period of time, then hazard to in learning and memory of animals and the intelligence quotient of children. The free-radical theory may be an important factor in connection with the mechanism of the brain dysfunction due to chronic fluorosis. Selenium(Se) is an essential trace element, results of animals experiment provide evidence that proper concentration of Se might antagonize brain impairment caused by fluoride toxicity, its mechanism may be based on the biological function of antioxidant capacity of Se.

**Key words:** fluorosis, learning and memory, selenium, intervention.