

地方性氟中毒病区人群氟性骨损伤致病风险评价

肖健秋1、杨建洪1、黄建军1、闵发胜1、刘克俭2

(1. 国防科学技术大学校务部) (2. 华中科技大学同济医学院)

【摘要】 目的 探讨地氟病区人群氟性骨损伤致病风险评价指标, 通过风险评价, 预测病情分布, 分析致病因素, 为氟危害控制策略的制定提供依据。方法 通过现场流行病学调查, 分析饮水氟、日摄氟量、累计总摄氟量和尿氟与氟性骨损伤发生率之间的关系, 进行剂量-反应关系评价, 得出特定接触剂量下引起地氟病区人群氟性骨损伤的各危险因素的基准剂量 (BMD)、95%的可信限下限值 (BMDL) 及其参考剂量 (RfD)。结果 氟性骨损伤的发生率随饮水氟、日摄氟量、累计总摄氟量、尿氟的增加而升高, 线性趋势明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 饮水氟、日摄氟量和尿氟的BMD分别为1.43mg/L、4.47mg/(人·日)、1.90mg/L; BMDL为1.19mg/L、2.94mg/(人·日)、1.77mg/L; RfD为0.60mg/L、2.94mg/(人·日)、1.77mg/L。结论 改水后地氟病区氟接触人群氟性骨损伤致病风险仍与水氟含量、日摄氟总量、累计总摄氟量以及尿氟含量密切相关, 建议进一步加强改水降氟措施, 并结合机体排氟、改变生活方式、改善营养结构等方法进行预防, 降低氟性骨损伤致病风险。

【关键词】 氟; 氟性骨损伤; 风险评价

Fluoride bone injury risk assessment of populations in endemic fluorosis area

【Abstract】 Objective To investigate the indicators of fluoride bone injury risk assessment in endemic fluorosis areas, forecast disease distribution and analyze the risk factors by risk assessment, provide the basis for the fluorine hazard control strategies. **Methods** By field epidemiology survey, analyze the relationship between the drinking water fluoride, daily fluoride intake, cumulative total fluoride intake, urine fluoride and the incidence of fluoride bone injury, evaluate the dose-response relationship, get the BMD, BMDL and RfD of fluoride bone injury risk factors on certain exposure levels. **Results** The incidence of fluoride bone injury increases with the increase in drinking water fluoride, daily fluoride intake, cumulative total fluoride intake and urine fluoride, linear trend is clearly, the differences

were statistically significant ($P < 0.01$). The BMD of drinking water fluoride, daily fluoride intake and urine fluoride are 1.43mg/L, 4.47mg/(person•day) and 1.90mg/L; BMDL are 1.19mg/L, 2.94 mg/(person•day) and 1.77mg/L; RfD are 0.60mg/L, 2.94 mg/(person•day) and 1.77mg/L. **Conclusions** The fluoride bone injury risk of population exposed to endemic fluorosis is still closely related with drinking water fluoride, daily fluoride intake, cumulative total fluoride intake and urine fluoride after the change of water. To reduce the risk of fluoride bone injury, we propose to strengthen the water improvement measures combined with fluoride exclude, lifestyle change and improving nutrition structure.

【Key words】 Fluoride; Fluoride bone injury; Risk assessment

地方性氟中毒是由于地球化学因素导致某地居民长期从外环境中摄入大量氟所致地球化学性疾病。湖北省的地氟病区以饮水型为主，主要分布在鄂北岗地地区和鄂东低山丘陵区等地^[1]。自上世纪80年代以来，湖北省有计划地在地氟病区开展改水降氟工作，但改水降氟之后居民的氟性骨损伤致病风险评价的报道目前还未见到。因此，本研究通过对湖北省改水降氟之后的饮水型地氟病区人群氟性骨损伤情况进行分层随机抽样调查，分析饮水氟、日摄氟量、累计总摄氟量和尿氟与氟性骨损伤发生率之间的关系，并进行剂量-反应关系评价，计算特定接触剂量下引起地氟病区人群氟性骨损伤的各危险因素的基准剂量

(BMD) 及其95%的可信限下限值 (BMDL)，客观分析氟性骨损伤发病的危险因素及其不确定因素，为更好地预防和控制氟中毒提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 调查对象

按照饮水氟含量的不同，从湖北省境内改水后的饮水型地氟病区中分层随机抽取东西湖、安陆、五峰、郧县和长阳等五地，并从中按比例随机抽取 18 岁以上农村居民 353 人作为调查对象。对象平均年龄 (42.1 ± 16.4) 岁，长期居住当地，无外出打工史。在知情同意的原则下采集调查对象的尿样，并分别拍摄前臂和小腿正位 X 光片，在排除具有类似骨骼 X 线改变等其它疾病的情况下，由 X 线的骨骼改变（根据氟引起机体的骨组织和骨周组织病理变化所造成的对 X 线吸收程度的不同所形成的影像）来确定氟性骨损伤。

1.2 方法

根据《水中氟化物测定方法》(GB5750-85)、《食物中氟含量测定方法》(GB/T 5009.18-1996) 和《环境空气氟化物质量浓度的测定滤膜·氟离子选择电极法》

(GB/T15434-1995) 分别测定饮水氟、食物氟和空气氟; 按日摄氟量 $\text{mg}/(\text{人} \cdot \text{日}) = \text{饮水摄氟量} + \text{食物摄氟量} + \text{空气摄氟量}$, 计算日摄氟量; 按累计总摄氟量 $(\text{g}) = \text{日摄氟量} \times \text{年龄} \times 365/1000$, 计算累计总摄氟量。按照《尿中氟化物的测定-离子选择电极法》(WS/T89-1996) 测定尿中的氟含量。在综合考虑氟性骨损伤致病过程中各种不确定因素的基础上, 评价水氟、日摄氟量和尿氟等指标对氟性骨损伤影响程度的大小及相关性并计算其 BMD 和 BMDL。

1.3 统计学处理

应用 SPSS16.0 统计软件建立数据库, 并进行线性趋势卡方检验; 应用 BMD Version2.1 软件计算 BMD 和 BMDL。

2 结果

2.1 饮水氟含量与氟性骨损伤的剂量-反应关系评估

按照家庭饮水氟含量不同, 将调查对象分为 5 组, 分别为饮水氟含量 $<1.00\text{mg/L}$ 组 (I 组)、 $1.00-1.49\text{mg/L}$ 组 (II 组)、 $1.50-1.99\text{mg/L}$ 组 (III 组)、 $2.00-2.49\text{mg/L}$ 组 (IV 组) 和 $\geq 2.50\text{mg/L}$ 组 (V 组)。从表 1 可见, 随着饮水氟含量的增加, 氟性骨损伤发生率逐渐上升, 经线性趋势卡方检验, 有统计学意义 ($\chi^2=19.54$, $P<0.01$), 呈明显的剂量-反应关系。根据饮水氟含量与氟性骨损伤发生率之间的剂量-反应关系计算饮水氟含量的 BMD 和 BMDL 分别为 1.43mg/L 和 1.19mg/L 。因本结果来自人群流行病学调查, 考虑到总摄氟量等因素, 故将 UF 设置为 2, 按 $\text{RfD}=\text{BMDL}/\text{UF}$ 计算的饮水氟含量参考剂量为 0.60mg/L 。

表 1 饮水氟浓度与氟性骨损伤发生情况

Table 1 Drinking water fluoride concentration and the incidence of fluoride bone injuries

| 组别 | 饮水氟含量 (mg/L , $\bar{x} \pm s$) | 调查人数 | 氟性骨损伤人数 | 氟性骨损伤发生率 (%) |
|-----|-------------------------------------------|------|---------|--------------|
| I | 0.98 ± 0.00 | 35 | 1 | 2.9 |
| II | 1.25 ± 0.16 | 124 | 6 | 4.8 |
| III | 1.78 ± 0.12 | 86 | 12 | 14.0 |
| IV | 2.15 ± 0.14 | 55 | 9 | 16.4 |
| V | 4.13 ± 0.00 | 53 | 14 | 26.4 |

2.2 日摄氟量、累计总摄氟量与氟性骨损伤的剂量-反应关系评估

根据当地膳食调查资料, 结合饮水氟、食物氟和空气氟含量检测资料, 计算调查对象的日摄氟量。按照日摄氟量不同, 将调查对象分为 5 组, 分别为日摄氟量 $<2.00\text{mg}/(\text{人} \cdot \text{日})$ 组 (I 组)、 $2.00-2.99\text{mg}/(\text{人} \cdot \text{日})$ 组 (II 组)、 $3.00-3.99\text{mg}/(\text{人} \cdot \text{日})$ 组 (III 组)、 $4.00-4.99\text{mg}/(\text{人} \cdot \text{日})$ (IV 组) 和 $\geq 5.00\text{mg}/(\text{人} \cdot \text{日})$ (V 组)。从表 2 可见, 随着日摄氟量的增加, 氟性骨损伤发生率逐渐上升, 经线性趋势卡方检验, 有统计学意义 ($\chi^2=16.34$, $P<0.01$), 呈明显的剂量-反应关系。根据日摄氟量与氟性骨损伤发生率之间的

剂量-反应关系计算日摄氟量的 BMD 和 BMDL 分别为 4.47mg/（人·日）和 2.94mg/（人·日）。因本结果来自人群流行病学调查，且是计算了不同途径摄入的日摄氟量，故 UF 可设置为 1，按 RfD=BMDL/UF 计算的日摄氟量参考剂量为 2.94mg/（人·日）。

表 2 日摄氟量与氟性骨损伤发生情况

Table 2 Daily fluoride intake and the incidence of fluoride bone injuries

| 组别 | 日摄氟量 (mg/（人·日）) | 调查人数 | 氟性骨损伤人数 | 氟性骨损伤发生率 (%) |
|-----|-----------------|------|---------|--------------|
| I | 1.38±0.35 | 19 | 0 | 0 |
| II | 2.48±0.35 | 58 | 3 | 5.2 |
| III | 3.62±0.28 | 104 | 8 | 7.7 |
| IV | 4.45±0.32 | 93 | 12 | 12.9 |
| V | 6.75±1.23 | 79 | 19 | 24.1 |

根据累计总摄氟量不同，将调查对象分为 5 个组，分别为累计总摄氟量<25.00g 组（I 组）、25.00-49.99g 组（II 组）、50.00-74.99g 组（III 组）、75.00-99.99g 组（IV 组）和≥100.00g 组（V 组）。从表 3 可见，随着累计总摄氟量的增加，氟性骨损伤发生率逐渐上升，经线性趋势卡方检验，有统计学意义 ($\chi^2=43.91$, $P<0.01$)，即累计总摄氟量与氟性骨损伤之间呈明显的剂量-反应关系。

表 3 累计总摄氟量与氟性骨损伤发生情况

Table 3 Cumulative total fluoride intake and the incidence of fluoride bone injuries

| 组别 | 累计总摄氟量 (g, $\bar{x} \pm s$) | 调查人数 | 氟性骨损伤人数 | 氟性骨损伤发生率 (%) |
|-----|------------------------------|------|---------|--------------|
| I | 20.00±3.86 | 44 | 0 | 0.0 |
| II | 38.11±7.35 | 96 | 2 | 2.1 |
| III | 61.68±6.93 | 83 | 7 | 8.4 |
| IV | 86.95±6.47 | 56 | 8 | 14.3 |
| V | 131.17±26.7 | 74 | 25 | 33.8 |

2.3 尿氟与氟性骨损伤的剂量-反应关系评估

根据尿氟含量不同，将调查对象分为 5 个不同接触组，分别为尿氟含量<1.00mg/L 组（I 组）、1.00-1.49mg/L 组（II 组）、1.50-1.99mg/L 组（III 组）、2.00-2.49mg/L 组（IV 组）和≥2.50mg/L 组（V 组）。从表 4 可见，随着尿氟含量的增加，氟性骨损伤发生率逐渐上升，经线性趋势卡方检验，有统计学意义 ($\chi^2=12.74$, $P<0.01$)，呈明显的剂量-反应关系。根据尿氟含量与氟性骨损伤发生率之间的剂量-反应关系计算尿氟含量的 BMD 和 BMDL 分别为 1.90mg/L 和 1.77mg/L。本结果来自人群流行病学调查，且尿氟含量是反映体内氟负荷的重要指标，故将 UF 设置为 1，按 RfD=BMDL/UF 计算的尿氟参考剂量为 1.77mg/L。

表 4 尿氟含量与氟性骨损伤发生情况

Table 4 Urine fluoride and the incidence of fluoride bone injuries

| 组别 | 尿氟含量 (mg/L, $\bar{x} \pm s$) | 调查人数 | 氟性骨损伤人数 | 氟性骨损伤发生率 (%) |
|-----|-------------------------------|------|---------|--------------|
| I | 0.79±0.15 | 77 | 3 | 3.9 |
| II | 1.21±0.12 | 77 | 7 | 9.1 |
| III | 1.72±0.14 | 89 | 10 | 11.2 |
| IV | 2.22±0.17 | 78 | 14 | 18.0 |
| V | 2.80±0.15 | 32 | 8 | 25.0 |

3 讨论

氟性骨损伤是由于摄入过量氟所引起的骨骼损害，是地氟病的早期骨骼表现之一^[2]。氟与骨健康效应之间的剂量-反应关系形呈 U 型曲线^[3]。因此，寻找适宜的可接受氟摄入量，最大限度的防止氟性骨损伤并降低其致病风险，是地氟病区人群氟性骨损伤致病风险评价的重要任务之一。

基准剂量(benchmark dose, BMD)法是近年来应用于制定参考剂量(RfD)和健康风险度评估的最佳方法。BMD是资料拟合得到的剂量-反应曲线中的某一特定危险度水平相应的剂量，用剂量-反应曲线的上限计算 BMD 的 95%可信限下限，即 BMDL^[4]。因此，通过归纳地氟病区人群氟性骨损伤的相关指标，描述与评价水氟、日氟摄入量、以及尿氟与氟性骨损伤的关系，计算特定剂量下评价地氟病区人群发生氟性骨损伤危险度的基准值并获得参考剂量，具有重要的意义。

水氟含量是反映饮水型地氟病区氟源和环境氟的重要指标^[5]。本次调查对象所处环境的饮水氟含量范围为 0.98-4.13mg/L，多数超过《生活饮用水卫生标准》(GB5749-2006)。从分析结果可以看出，随着饮水氟含量的增加，氟性骨损伤发生率逐渐增加，饮水氟含量与氟性骨损伤发生率之间有显著的剂量-反应关系。并得出饮水氟含量的 BMD 和 BMDL 分别是 1.43mg/L 和 1.19mg/L，提示引起氟性骨损伤的饮水氟临界值为 1.43mg/L，饮水氟接触限值为 1.19mg/L。考虑到总摄氟量等因素，将 UF 设为 2 得饮水氟参考剂量为 0.60mg/L，低于国家标准 1.0mg/L，这与本次研究以氟性骨损伤而非氟骨症发生率作为终点效应有关，说明以氟性骨损伤作为终点效应较氟骨症更为敏感，可作为本次调查的地氟病区进一步改水降氟的参考。

在饮水型地氟病区，虽然饮水是氟摄入的主要途径，但几乎所有的食物中均含有氟化物，空气也可能成为氟摄入的途径之一。因此，探讨饮水型地氟病区人群日摄氟量与氟性骨损伤的剂量-反应关系较为重要。目前，基于人体接触的剂量-反应关系研究较少，特别是日摄氟量与氟性骨损伤间的剂量-反应研究资料更少，故日摄氟量的调查是评价氟对人体健康效应的关键步骤，也是制定地方性氟中毒综合防治措施的重要参考依据。本次调查的结果显示日摄氟量与氟性骨损伤的发生具有高度的一致性，呈明显的剂量-反应关系，提示在饮水氟浓度“适宜”时，应考虑当地的食物氟及空气氟含量，并以此来分析地氟病区人群摄氟水平及其影响。本次研究得出日摄氟量的 BMD 和 BMDL 分别是 4.47mg/L 和

2.94mg/L, 提示引起氟性骨损伤的日摄氟量临界值为 4.47mg/L, 日摄氟量接触限值为 2.94mg/L。由于日摄氟量已考虑到了不同途径的氟摄入, UF 可设为 1, 得参考剂量为 2.94mg/L, 低于国家标准 3.5 mg/(人·日), 也与本次所选的终点效应有直接关系。另一方面, 由于获取日摄氟量指标, 实施复杂, 调查难度和工作量较大, 而且摄氟途径的不同(如呼吸道和消化道)会导致其生物效应不同, 因此监测工作是否采用这一指标尚待研究。本次研究还考虑到研究对象年龄因素, 并计算了累计总摄氟量, 分析发现, 累计总摄氟量与氟性骨损伤患病率间也存在明显的剂量-反应关系。但由于累计总摄氟量时间跨度较大、不确定因素较多, 是否适合作为监测指标有待研究。

在一定条件下, 尿氟值基本上能反映人群的氟暴露水平和摄氟状况^[6]。目前, 有关尿氟值的报道较多, 主要观点是, 群体尿氟含量与饮水氟及总摄氟量密切相关, 同时与氟骨症患病率呈剂量-反应关系。但在地氟病区尚无基于系统剂量-反应关系而制定的尿氟正常标准值。本次调查结果显示, 随着尿氟含量增加, 氟性骨损伤发生率逐渐升高, 呈明显的剂量-反应关系; 并得出尿氟含量的 BMD 和 BMDL 分别是 1.90mg/L 和 1.77mg/L, 提示引起氟性骨损伤的尿氟临界值为 1.90mg/L, 尿氟接触限值为 1.77mg/L。由于尿氟含量是反映体内氟负荷的重要指标, 将 UF 设置为 1 得尿氟参考剂量为 1.77mg/L, 可作为日后制定地氟病区尿氟正常标准值的参考。

本次研究通过对改水后的饮水型地氟病区人群氟性骨损伤致病风险关联指标的调查与分析, 运用基准剂量法比较了不同指标判断氟性骨损伤的可能性。结果表明, 改水后地氟病区氟接触人群氟性骨损伤致病风险增高与水氟含量、日摄氟总量、累计总摄氟量以及尿氟含量密切相关, 并计算和获得了特定剂量下评价地氟病区氟接触人群发生氟性骨损伤危险度各指标的 BMD、BMDL 和 RfD。建议进一步加强改水降氟措施并结合机体排氟、改变生活方式、改善营养结构等方法进行预防, 降低氟性骨损伤致病风险。

参考文献:

- [1] 黎昌健, 蒙衍强, 蒋才武. 地氟病在中国大陆的流行现状[J]. 实用预防医学, 2008, 15(4): 1295-1298.
- [2] Junxiang Ma, Mingfeng Li, Jun Tu, et al. Serum osteocalcin and calcitonin in adult males with different fluoride exposures[J]. Fluoride, 2009, 42(2): 133-136.
- [3] 向全永, 张明访, 洪沛, 等. 总摄氟量与儿童氟斑牙相关关系研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2007, 22(4): 254-257.
- [4] Gaylor D, Ryan L, Krewski D, et al. Procedures for calculating benchmark

doses for health risk assessment[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1998, 28(2): 150-164.

- [5] Nahum A.Medellin-Castillo, Roberto Leyva-Ramos, Raul Ocampo-Perez, et al.Adsorption of Fluoride from Water Solution on Bone Char[J].Ind Eng Chem Res, 2007, 46 (26) : 9205-9212.
- [6] 姬海莲. 铝电解厂周围地区人群氟斑牙和尿氟水平调查[J]. 环境与健康杂志, 2006, 23 (6) : 520-521.