

某燃煤型氟病区儿童血清骨吸收生物标志浓度变化

金庭旭^{1,2}, 张双权¹, 韦艳¹, 张华¹

1. 贵州医科大学公共卫生学院, 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学环境污染与疾病监控教育部重点实验室

【摘要】 目的 探讨某燃煤型氟中毒病区 8~14 岁儿童血清骨吸收标志物 I 型胶原交联氨基末端肽 (NTX) 和抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b) 的浓度及其与年龄的关系, 为氟骨症的发病机制研究提供数据资料。**方法** 整群随机抽取贵州省六盘水市燃煤型氟病区陡箐乡的 2 所小学 8~14 岁在校儿童为暴露组 (123 人), 随机抽取非病区花嘎乡某小学学生为对照组 (64 人), 调查氟斑牙情况并检测血清 NTX 和 TRACP-5b 的浓度。**结果** 氟病组儿童氟斑牙检出率为 94.3%, 对照组儿童未检出氟斑牙。氟病组血清 NTX、TRACP-5b 浓度 [13.39 (69.99, 32.63), 280.32 (152.06, 651.63) nmol/L] 低于对照组。氟病组儿童血清 NTX 在青春早期、青春中期浓度为 13.04 (10.76, 15.64)、14.82 (12.15, 18.26) nmol/L, 低于对照组的 15.73 (14.36, 18.61)、16.45 (15.45, 22.02) nmol/L (Z 值分别为 -4.12, -5.40, P 值均 <0.05); 氟病组儿童血清 TRACP-5b 在青春前期、青春早期和青春中期浓度为 276.74 (237.63, 312.75)、270.14 (242.82, 321.97)、305.95 (259.78, 339.87) nmol/L, 低于对照区的 370.88 (304.47, 452.84)、353.30 (262.05, 393.19)、420.22 (376.96, 544.60) nmol/L, 差异均有统计学意义 (Z 值分别为 -3.03, -2.66, -3.10, P 值均 <0.05)。病区儿童血清 NTX、TRACP-5b 浓度与氟斑牙程度负相关 (r 值分别为 -0.51, -0.37, P 值均 <0.01)。**结论** 氟中毒能降低不同年龄段病区儿童血清骨吸收标志物 NTX 和 TRACP-5b 的浓度, 其中 TRACP-5b 对氟暴露可能较 NTX 敏感, 但具体机制仍有待进一步研究。

【关键词】 氟化物中毒; 血液学试验; 骨骼; 酸性磷酸酶; 学生

【中图分类号】 R 179 R 599.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817 (2020) 02-0265-03

Variations of serum bone resorption biomarkers of children of the coal-burning fluorosis area/JIN Tingxu, ZHANG Shuan-guan, WEI Yan, ZHANG Hua. School of public health, Guizhou Medical University, Guiyang (550025), China

【Abstract】 Objective To investigate the concentration of serum bone resorption markers NTX and TRACP-5b of children aged 8-14 years in a coal-burning fluorosis area and its relationship with age, and to provide population data for the study of pathogenesis of skeletal fluorosis. **Methods** Totally 123 children of 8-14 school-age in the two primary schools in Doujing Township, Shuicheng County, Liupanshui City, Guizhou Province were randomly selected as the exposed group. According to the matching principle, 64 children were randomly selected as a control from a primary school in a non-disease area Huaga Town. The dental fluorosis was investigated, and the concentrations of serum NTX and TRACP-5b were measured. **Results** The detection rate of dental fluorosis in the fluorosis area was 94.3% and 0 in the control area. The concentrations of serum NTX in fluorosis area children were 13.04 (10.76, 15.64), 14.82 (12.15, 18.26) nmol/L in the early adolescence and middle-aged period, which lower than the control area 15.73 (14.36, 18.61), 16.45 (15.45, 22.02) nmol/L ($P < 0.05$); The serum TRACP-5b levels in children with fluorosis were 276.74 (237.63, 312.75), 270.14 (242.82, 321.97), 305.95 (259.78, 339.87) nmol/L in prepubertal, early adolescence and middle youth, lower than the control area 370.88 (304.47, 452.84), 353.30 (262.05, 393.19), 420.22 (376.96, 544.60) nmol/L ($Z = -3.03, -2.66, -3.10, P < 0.05$). Serum NTx and TRACP-5b in fluorosis area were negatively correlated with dental fluorosis in children ($r = -0.51, -0.37, P < 0.01$). **Conclusion** Fluorosis can reduce the concentrations of serum bone resorption markers NTX and TRACP-5b in children of different age groups. TRACP-5b may be more sensitive to fluoride exposure than NTX, but the specific mechanism remains to be further studied.

【Key words】 Fluoride poisoning; Serologic tests; Skeleton; Acid phosphatase; Students

地方性燃煤型氟中毒是由于当地居民长期食用

受氟煤污染的食物所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^[1]。抗酒石酸酸性磷酸酶 5b (TRACP-5b) 主要来源于破骨细胞, 是破骨细胞的标志酶之一。研究发现, 破骨细胞活性增加会加快骨的吸收, 增加 TRACP-5b 分泌, 造成 TRACP-5b 浓度增高^[2]。I 型胶原交联氨基末端肽 (NTX) 也是反映骨吸收的重要生化标志物, 通过检测血中 NTX 浓

【基金项目】 国家自然科学基金 (81560515); 教育部重点实验室开放基金课题 (黔教合 KY 字 [2018] 483)。

【作者简介】 金庭旭 (1983-), 女, 贵州贵阳人, 硕士, 副教授, 主要研究方向为环境与健康。

【通讯作者】 张华, E-mail: huazhang202@126.com。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2020.02.028

度能深入了解破骨细胞的活动变化^[3]。有研究显示,过量氟摄入会导致成人血清 NTX 升高及血清 TRACP-5b 下降^[4],但氟中毒对儿童血清 NTX 和 TRACP-5b 浓度是否会产生影响目前尚不清楚。本次研究通过调查贵州省六盘水市燃煤型氟病区 8~14 岁儿童血清 NTX 和 TRACP-5b 的浓度,并分析其与年龄的关系,为进一步研究氟骨症的发病机制提供人群数据资料。

1 对象与方法

1.1 对象 于 2017 年 9 月进行分阶段抽样法。首先整群随机抽取贵州省六盘水市氟病区陡菁乡的某 2 所小学作为暴露组来源。按生活习惯、文化程度、年龄及经济状况等相近的原则,随机选取该市非病区花嘎乡某小学为对照来源。之后按年级分层抽样获得暴露组和对照组。研究对象的排除标准:(1)年龄小于 8 岁和大于 14 岁;(2)在所调查地区居住低于 5 年;(3)临床诊断为石骨症、成骨性转移癌、肾性骨病、风湿、类风湿关节炎及骨关节退行性病变等疾病的患者。共获得氟病区 8~14 岁儿童数据 123 例,对照区 64 人。

1.2 调查内容及方法 由口腔专业医生采用 Dean 氏氟斑牙 6 级分类法^[5]进行氟斑牙诊断并分度。对全部调查对象在清晨采集空腹肘静脉血 5 mL,按常规方法分离血清,离心后取血清于 -20 ℃ 保存。按 NTX Elisa 试剂盒与 TRACP-5b Elisa 试剂盒说明书方法检测血清中 NTX 和 TRACP-5b 的浓度。按照 Tanner 发育分期标准^[6-7]将受调查儿童分为青春前期(8~10 岁)、青春早期(11~12 岁)和青春中期(13~14 岁),分析不同年龄阶段儿童血清 NTX、TRACP-5b 浓度。本研究通过贵州医科大学伦理委员会批准,采血前与受调查者签订知情同意书。

1.3 统计学分析 使用 SPSS 19.0 对数据进行处理,计量资料经正态性检验后,不符合正态分布的用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。用 Wilcoxon 秩和检验比较组间差异,多组间两两比较使用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料用率表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况 对照组儿童未检出氟斑牙,氟病区儿童氟斑牙检出率为 94.3% (116/123),主要以轻度氟斑牙为主(63 例,占 51.2%)。氟病区儿童血清 NTX、TRACP-5b 浓度 [13.39 (6.99, 32.63)、280.32 (152.06, 651.63) nmol/L] 均低于对照组 [15.81 (10.03, 33.75)、364.46 (212.89, 661.74) nmol/L], 差异均有统计学意义 (Z 值分别为 -4.12, -5.40, P 值均 <0.05)。

2.2 不同年龄阶段两组儿童血清 NTX、TRACP-5b 浓

度 氟病区儿童血清 NTX 浓度在青春早期和青春中期低于对照组,差异有统计学意义 (P 值均 <0.05),但青春前期差异无统计学意义 ($P>0.05$)。氟病区儿童血清 TRACP-5b 浓度在青春前期、青春早期和青春中期均低于对照区,差异有统计学意义 (P 值均 <0.05)。不同年龄段儿童血清 NTX、TRACP-5b 浓度在氟病区和对照组内分别进行两两比较,差异均无统计学意义 (对照组 H 值分别为 2.12, 2.29; 氟病区 H 值分别为 3.11, 0.54, P 值均 >0.05)。见表 1。

表 1 氟病区与对照组儿童血清 NTX、TRACP-5b 浓度比较 [nmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]

年龄阶段	组别	人数	统计值	NTX	TRACP-5b
青春前期	对照组	19		15.58 (14.03, 16.83)	370.88 (304.47, 452.84)
	氟病区	32		14.00 (11.88, 16.18)	276.74 (237.63, 312.75)
			Z 值	-1.66	-3.03
			P 值	0.10	0.00
青春早期	对照组	23		15.73 (14.36, 18.61)	353.30 (262.05, 393.19)
	氟病区	64		13.04 (10.76, 15.64)	270.14 (242.82, 321.97)
			Z 值	-2.69	-2.66
			P 值	0.01	0.01
青春中期	对照组	16		16.45 (15.45, 22.02)	420.22 (376.96, 544.60)
	氟病区	23		14.82 (12.15, 18.26)	305.95 (259.78, 339.87)
			Z 值	-2.32	-3.10
			P 值	0.02	0.00

2.3 相关分析 将年龄、NTX、TRACP-5b 浓度以实际值赋值,氟斑牙按分度赋值 (0=正常, 1=可疑, 2=极轻, 3=轻度, 4=中度, 5=重度), 对数据进行 Spearman 秩相关分析发现,病区儿童血清 NTX、TRACP-5b 浓度与氟斑牙程度呈负相关 (r 值分别为 -0.51, -0.37, P 值均 <0.01), 其余指标间未发现相关关系 (P 值均 >0.05)。

3 讨论

地方性氟中毒 (简称“地氟病”) 是一种严重危害人体健康的全身性疾病^[8], 主要临床特征为氟骨症和氟斑牙。氟骨症是由于机体摄入过量氟化物而引起的以骨代谢及骨形成异常为主要特征的疾病^[9]。破骨细胞由多核巨细胞组成, 直径 100 μm , 主要分布在骨质表面、骨内血管通道周围, 是体内能溶解结晶羟磷灰石, 降解骨、软骨、牙本质中有机基质的唯一细胞^[10]。破骨细胞功能的活跃及骨吸收增强在氟骨症的发生发展过程中起着重要作用^[11]。旧骨被吸收的速度和持续时间取决于破骨细胞的骨吸收活性和破骨细胞数量的不断补充。如果破骨细胞的骨吸收活性降低, 则旧骨被吸收的范围减少, 造成骨代谢功能紊乱^[12]。常见的骨吸收标志有 TRACP-5b 和 NTX^[13]。有关研究显示, 氟中毒组血清 TRACP-5b 浓度明显增多, 但和低氟组比较, 高氟组呈下降趋势^[14],

说明氟能促进骨吸收,但大剂量氟摄入时有抑制作用。NTX 是骨组织中成熟胶原的降解产物,其浓度升高提示骨胶原被破坏^[15]。I 型胶原虽然也存在于皮肤、肝脏等组织中,但相对于骨骼而言含量较少,所以 NTX 对骨吸收具有很高的特异性^[16]。有研究显示,儿童血清 NTX 浓度在氟斑牙轻、中度组低于未患病组和极轻度组,说明儿童血清 NTX 浓度降低与过量的氟摄入有关^[17]。

本研究中氟病组儿童血清 NTX 和 TRACP-5b 浓度均低于对照区,将氟病组儿童按年龄分层后分析仍显示儿童血清 NTX 浓度在青春早期和青春中期低于对照,TRACP-5b 浓度在青春前期、青春早期和青春中期低于对照组,说明氟能对病区儿童血清 NTX 和 TRACP-5b 的浓度产生影响。本研究中病区儿童血清 NTX 浓度在青春前期与对照组差异无统计学意义,既往动物实验也显示,对大鼠进行染毒 30,90 d 时血清 NTX 浓度和对照组差异无统计学意义,但染毒 180 d 后血清 NTX 浓度低于对照组^[18]。以上研究结果均提示氟可能在儿童暴露早期对血清 NTX 浓度的影响并不明显,需要经过一定暴露时间后才能使相应暴露指标的浓度发生变化。但既往成人的相关流行病学研究显示,过量氟摄入会导致成人血清 NTX 升高^[4],与本研究结果相反,提示氟中毒对病区儿童和成人血清 NTX 浓度的影响也许并不一致,可能与儿童和成人的骨代谢速率不一致有关^[19],具体原因还有待进一步研究。本研究中,病区儿童血清 TRACP-5b 浓度在各年龄段均低于对照组,与本课题组在成人的相关流行病学研究中结果一致^[4],说明氟可能降低全年龄段病区人群血清 TRACP-5b 浓度,提示氟可能会降低病区人群的破骨细胞活性,抑制骨吸收。另外,在本研究中,同一受调查人群血清中 TRACP-5b 的浓度改变早于 NTX,提示 TRACP-5b 对氟暴露可能比 NTX 更为敏感。另一方面,本研究中病区儿童血清 NTX、TRACP-5b 浓度与氟斑牙程度负相关,但与年龄间未发现相关关系,进一步提示氟降低病区儿童骨吸收生物标志物 NTX、TRACP-5b 的浓度很可能是由于长时期的暴露所致,而非年龄的改变。

综上所述,氟中毒能降低不同年龄段病区儿童血清骨吸收标志物 NTX 和 TRACP-5b 的浓度,其中 TRACP-5b 对氟暴露可能较 NTX 敏感,但具体机制仍有待进一步研究。

4 参考文献

- [1] 杨克敌.环境卫生学[M].北京:人民卫生出版社,2017:214.
- [2] HALLEEN J M, ALATALO S L, SUOMINEN H, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b; a novel serum marker of bone resorption[J]. J Bone Miner Res Offic J Am Socr Bone, 2010, 15(7): 1337-1345.
- [3] 周建平,袁本利.骨代谢生化标志物在氟骨症研究中的应用[J].中华地方病学杂志,2003,22(2):186-188.
- [4] 代佑罡,吴彦秋,陈宣好,等.燃煤型氟中毒地区居民骨吸收标志物的变化规律[J].环境与职业医学,2018,35(7):613-618.
- [5] GONZÁLEZ-SOLÍS J L, MARTÍNEZ-CANO E, MAGAÑA-LÓPEZ Y. Early detection of dental fluorosis using Raman spectroscopy and principal component analysis[J]. Las Med Sci, 2015, 30(6): 1675-1681.
- [6] MARSHALL W A, TANNER J M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys[J]. Arch Dis Child, 1970, 45(239): 13-23.
- [7] MARSHALL W A, TANNER J M. Variations in the pattern of pubertal changes in girls[J]. Arch Dis Child, 1969, 44(235): 291-303.
- [8] 孙殿军,高彦辉.我国“十一五”地氟病、地砷病主要防治与研究任务的探析[C]//中华医学会地方病学分会第7届暨中国地方病协会氟砷委员会第3届全国氟砷中毒学术会议.哈尔滨医科大学,2005:1-5.
- [9] 黄长青.地方性氟骨症的 X 线诊断[J].中国地方病防治杂志,2011(1):21-25.
- [10] 井玲.氟对破骨细胞的作用[J].中国地方病防治杂志,2000,15(2):95-97.
- [11] Väänänen H K, HENTUNEN T, LAKKAKORPI P, et al. Mechanism of osteoclast-mediated bone resorption[J]. Ann Chir Gynaecol, 1988, 77(5-6): 193-196.
- [12] 曹亚飞,黄宏兴,刘红敏,等.中药骨康对破骨细胞活性及凋亡的影响[J].中医正骨,2004,16(6):3-5.
- [13] 廖祥鹏,颜崇淮,刘忠厚.儿童骨代谢指标的检查[J].中国骨质疏松杂志,2010,16(12):956-960.
- [14] HALLEEN J M, ALATALO S L, SUOMINEN H, et al. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b; a novel serum marker of bone resorption[J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(7): 1337-1345.
- [15] OTTEWELL P D, WANG N, MEEK J, et al. Castration-induced bone loss triggers growth of disseminated prostate cancer cells in bone[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(5): 769-781.
- [16] SCHEWELOV T V, ÅKE CARLSSON, DAHLBERG L. Cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTx) in urine as a predictor of periprosthetic osteolysis[J]. J Orthop Res, 2010, 24(7): 1342-1348.
- [17] 金庭旭,吴延莉,韦艳,等.燃煤型氟中毒病区 8~14 岁儿童血清 I 型胶原交联氨基末端肽的浓度变化[J].环境与健康杂志,2015,32(8):688-690.
- [18] 张震,金庭旭,杨龙剑,等.燃煤型氟中毒大鼠血清中 I 型胶原交联 N 末端肽变化[J].环境卫生学杂志,2013,3(4):284-287.
- [19] 张亚楼,孙小娜,李甜,等.染氟成骨细胞内质网应激分子及骨转化功能的变化[J].卫生研究,2014,43(6):967-971.

收稿日期:2019-09-30;修回日期:2019-12-08