

氟中毒对心肌组织的影响及相关信号通路变化

徐薇, 马宝慧

内蒙古科技大学包头医学院基础医学与法医学院, 内蒙古 包头 014060

摘要:

氟是一种常见的微量元素, 参与人体生命活动的调节。人体每日摄入适量的氟, 可促进牙齿和骨骼的发育, 预防龋齿, 也对神经系统的传导有一定的意义。但长期摄入过量的氟化物会对机体不同的器官、系统产生不利影响, 尤其是心血管系统。慢性氟中毒是我国常见的地方病之一。长期摄入过量的氟化物, 可导致心肌的形态结构与功能发生不同程度的损伤, 使相关信号通路表达异常, 因此探究氟中毒致心肌相关信号通路的变化对预防和治疗慢性氟中毒具有重要的意义。线粒体途径是由多基因参与、多条信号通路相互影响的细胞凋亡的主要途径。氧化应激在氟化物诱导的心肌损伤中起重要作用。本文主要综述了氟中毒对心肌组织的影响, 并从氧化应激、细胞凋亡方面阐述了氟中毒致心肌损伤的相关信号通路变化, 为氟中毒的预防与治疗提供一定的理论依据。

关键词: 氟中毒; 心肌; 信号通路; 氧化应激; 细胞凋亡

Effects of fluorosis on myocardial tissues and related signaling pathway changes XU Wei, MA Bao-hui (Basic Medicine and Forensic Medicine College, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014060, China)

Abstract:

Fluorine is a common trace element that participates in the regulation of vital activities in human body. Proper intake of fluoride promotes the development of teeth and bones, prevents dental caries, and also benefits the conduction in the nervous system. However, long-term intake of excessive fluoride adversely affects various organ systems, especially the cardiovascular system. Chronic fluorosis is one common endemic disease in China. Long-term intake of excessive fluoride can cause different degrees of damage to the morphological structure and function of myocardium, and abnormal expressions of related signaling pathways. Therefore, exploring the changes of related signaling pathways in myocardial caused by fluorosis is important for the prevention and treatment of chronic fluorosis. The mitochondrial pathway of cell apoptosis involves multiple genes and signaling pathways. Oxidative stress plays an important role in fluoride-induced myocardial damage. This paper reviewed the effects of fluorosis on myocardial tissues and discussed the changes of signaling pathways related to myocardial injury induced by fluorosis from the perspectives of oxidative stress and cell apoptosis, aiming to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of fluorosis.

Keywords: fluorosis; myocardial; signaling pathway; oxidative stress; cell apoptosis

氟是一种微量元素, 参与人体生命活动的调节。人体每日摄入适量的氟, 不仅能够促进牙齿和骨骼的正常发育, 预防龋齿, 而且对神经系统的传导和酶系统的正常活动有益^[1]; 但是人体中氟的浓度一旦高于阈值, 会对人体有害。慢性氟中毒是一种全球性地方病, 与地理环境中氟的丰度有着密不可分的关系^[2], 是一种全身性慢性中毒性疾病^[3-4], 其主要的特征是氟斑牙和氟骨症。氟中毒的影响甚广, 几乎在全球都有氟中毒的患者, 在发达国家中的发病率较低, 但在发展中国家的发病率很高。中国是地方性氟中毒的高发地之一, 特别是山西、贵州、新疆、内蒙古^[5], 这些地区水、燃煤、土壤含有高水平的氟, 为慢性氟中毒的高发地区。根据氟中毒原因的不同, 可分为饮水型、饮茶型和燃煤型三种氟中毒。慢性氟中毒对机体的各器官系统均有不同程度的损伤, 主

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18600

基金项目

内蒙古自然科学基金(2015MS0851); 内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY214); 包头医学院科学研究项目博士基金(BSJJ201614); 包头医学院科学研究项目扬帆计划(BYJJ-YF201622)

作者简介

徐薇(1994—), 女, 硕士生;
E-mail: 690847515@qq.com

通信作者

马宝慧, E-mail: 247069198@qq.com

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-09-17

录用日期 2019-04-16

文章编号 2095-9982(2019)05-0506-05

中图分类号 R3

文献标志码 A

引用

徐薇, 马宝慧. 氟中毒对心肌组织的影响及相关信号通路变化[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(5): 506-510.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18600

Funding

This study was funded.

Correspondence to

MA Bao-hui, E-mail: 247069198@qq.com

Competing interests None declared

Received 2018-09-17

Accepted 2019-04-16

To cite

XU Wei, MA Bao-hui. Effects of fluorosis on myocardial tissues and related signaling pathway changes[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(5): 506-510.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18600

要分为骨相损伤和非骨相损伤。近几年来,随着对地方性慢性氟中毒疾病研究的深入,发现氟可以累积并对人体的许多系统产生有害影响^[6],包括心血管系统^[5],并且许多信号通路的活动与氟中毒密切相关^[6]。本文主要综述氟中毒对心肌组织的影响及相关信号通路变化。

1 慢性氟中毒与心肌组织病变

Cicek等^[7]的研究表明,长期氟化物的暴露可导致大鼠的心肌代谢、功能和结构发生一定程度的损伤,但病变的发展过程缓慢。姜海英等^[8]发现氟中毒会导致大鼠心肌组织产生明显的病变,并随着氟中毒程度的增加,病变程度加深。正常的心肌组织中,心肌纤维排列整齐;在轻微氟中毒的心肌组织中,心肌组织间隙的宽度稍有增加,并且伴随轻度的血管扩张;中度氟中毒的心肌组织中,心肌组织间隙的宽度则明显增加,肌肉排列开始出现异常,组织间隙血管扩张明显;严重氟中毒的心肌组织中,心肌组织的间隙宽度显著增加,甚至一些心肌纤维会出现溶解、凝固的现象。生化改变及组织学改变提示,长期暴露于氟化物导致心肌损伤^[9]。Okushi^[10]检测了饮用水氟化物水平为6~13 mg/L的地区居民的心电图和心脏扩张(伦琴心脏研究)的变化,发现高氟区居民心肌损伤的发生率较高。Takamorim等^[11]通过对日本某地区村庄中居民心电图的研究发现,当氟化物的水平介于0.5~6.2 mg/L之间时会导致心肌损伤加重,并且其与牙釉质的斑驳缺损之间存在直接关系。由此推断,慢性氟中毒可以引起心室舒张功能不全、外周血管疾病、颈动脉粥样硬化和缺血性心脏病等心血管系统疾病。

2 氟中毒与线粒体途径

细胞凋亡是一种主动的细胞生理性自杀行为,它往往发生在多细胞生物的生长发育过程,并由基因控制,包括*Bcl-2*家族、*Caspase*家族和抑癌因子*P53*等。射线与较温和的温度刺激(如热刺激、冷刺激)等物理因素可诱导细胞凋亡;活性氧基团和分子、DNA和蛋白质合成的抑制剂、激素、细胞生长因子、肿瘤坏死因子等化学及生物因素也可诱导细胞凋亡。

细胞凋亡通路包括内源性线粒体介导通路和外源性*Fas*介导通路,其中线粒体途径的关键调节因素之一是*Bcl-2*家族蛋白^[12]。由于线粒体是细胞内重要

的细胞器之一,且腺苷三磷酸的生成主要来源于线粒体呼吸^[13],因此线粒体的结构和功能发生变化是细胞凋亡的关键。细胞凋亡级联反应最早的特征之一就是细胞内线粒体的跨膜电位下调,这会导致线粒体膜产生一系列的生物化学反应,最终造成一系列的细胞凋亡级联反应^[5]。*Bcl-2*家族蛋白在内源性线粒体介导通路中起着重要的调控作用。有研究发现*Bcl-2*基因在细胞内的过度表达可抑制细胞凋亡,其后又发现在很多诱导细胞凋亡的因子中*Bcl-2*具有保护作用;与淋巴系统或神经系统的细胞凋亡有密切关系的组织中*Bcl-2*基因高度表达,在心肌也有表达,但其意义仍不明确^[14]。后来发现在*Bcl-2*家族中还有*Bcl-XL*以及*Bax*等众多的同源基因存在,*Bcl-XL*与*Bcl-2*作用相同,*Bcl-2*与*Bax*结合可抑制其功能,因而*Bcl-2*家族发挥多种多样的作用^[15]。线粒体受到损伤会产生许多不良后果,包括线粒体膜电位下调、 Ca^{2+} 释放、*caspase-3*和*caspase-9*活化、*Bcl-2/Bax*比率降低,以及细胞色素C(*Cyt c*)从线粒体释放到胞质中^[16]。

心肌组织中与细胞凋亡相关的蛋白表达异常时,会导致一些心血管系统疾病。心肌细胞凋亡也是各种心血管疾病发生和发展的重要机制,如扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)和病毒性心肌炎^[17]。Di Napoli等^[18]发现DCM患者的心肌细胞凋亡指数与室壁张力呈明显的正相关,心内膜下层较心肌层和心外膜下层表达更多的*Bax*蛋白,*Bax/Bcl-2*的比率增加,并且与收缩期室壁张力高相关,凋亡的心肌细胞也在该层分布。慢性氟中毒可致一些与细胞凋亡相关的基因或蛋白表达异常。Yan等^[19]研究发现,在氟中毒的心肌细胞H9c2细胞系中线粒体的损伤会导致线粒体膜电位下调,进而激活*caspase-9*,使*caspase-3*表达增多,*Bcl-2/Bax*表达下调,胞质中的*Cyt c*增多。在*caspase*家族中,*caspase-8*与*caspase-9*是负责启动凋亡的因子,*caspase-3*是负责凋亡执行的因子,*Cyt c*是线粒体途径致细胞凋亡中一个重要的调控因子。细胞中的*Cyt c*释放后与凋亡蛋白酶活化因子1(Apaf-1)及*caspase-9*酶原结合,这是激活*caspase-9*酶原的重要方式;*caspase-9*被活化后,会导致下游的*caspase-3*、*caspase-6*及下游基因被激活,这些蛋白激酶将会继续与细胞周期调控因子、DNA修复相关调节蛋白、某些*Bcl-2*家族的成员及细胞骨架蛋白相结合发挥作用,使其失去活性,进而损害细胞DNA的修复功能,细胞失去正常增殖分化功能

而发生凋亡^[20]。吴起清等^[21]的研究发现,氟中毒组的大鼠心肌中 Bcl-2 蛋白表达明显低于正常组, Bax 蛋白的表达却比正常组高, 故而 Bcl-2/Bax 的值比正常组低; 并且氟化物的浓度越大, Bcl-2 的表达受到的抑制程度越大, Bax 表达越高。

因此, 氟中毒可能导致心肌细胞内线粒体结构与功能的损伤, 进而造成与细胞凋亡相关的基因和蛋白的表达异常, 最终导致心肌细胞凋亡; 并且慢性氟中毒致心肌细胞凋亡的机制与 Bcl-2 基因的蛋白表达下调、Bax 基因的蛋白表达上调有关。目前, 关于氟中毒介导的心肌细胞凋亡的具体途径尚不明确, 需要进行更深入地探索。

3 氟中毒与 P38MAPK 信号通路

大多数细胞都存在 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38 mitogen-activated protein kinases, P38MAPK) 信号通路, 这是动物细胞中一种重要的信号转导通路, 可应答氧化应激, 将细胞受到的信号刺激转导至核内, 进行转录调控^[22]。P38MAPK 信号通路是应激激活的 MAPK 信号通路之一, 存在于多种生理病理反应中, 促炎症因子、应激刺激和 G⁺ 细菌细胞壁成分等都可以激活该信号通路。P38MAPK 家族有 4 种亚型, 分别是 P38 α 、P38 β 、P38 γ 和 P38 δ , 其中, P38 β 在心肌组织中的含量十分丰富。MAPK、MAPK 激酶 (MAPKK、MKK) 和 MAPKK 激酶 (MAPKKK) 是激活 P38MAPK 信号通路的三个关键激酶。P38MAPK 被磷酸化激活后, 从细胞质转入细胞核内, 并通过 Fas、Bax 和 NF- κ B 等影响细胞凋亡、炎症等过程^[23]。P38MAPK 信号通路在心肌组织中的作用已有许多研究。P38 的表达会对晚期心肌成熟的功能产生影响, 进而调控 Mfc2c 等转录因子磷酸化, 最终影响心肌结构与功能相关基因的表达^[24]。Sun 等^[25]发现, P38MAPK 能使肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α) 的合成增加, TNF- α 合成增多又会反过来促进 P38MAPK 的合成与活化, 加速心肌细胞凋亡。氧化应激能使 P38MAPK 信号通路上游的寿命调控基因 DAF-16 激活, 进而介导 DAF-16 的调节, 使 DAF-16 进入细胞核内并激活转录^[26]。

在氧化应激反应中, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 起着重要的作用。ROS 主要包括氧离子、过氧化物和氧自由基, 它们都是有氧代谢的副产物。一般来说, 高 ROS 水平可对细胞和 DNA 造成严重的损伤。丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 是脂质过氧化的

产物之一, 心肌组织或细胞中的 MDA 水平反映脂质过氧化反应的程度, 并直接反映细胞的损伤程度。中枢神经系统对 ROS 很敏感, ROS 在许多疾病的发病机理中起关键作用, 包括神经炎症^[27]。氟化物能够使脑组织中细胞内 ROS 水平增加, 从而诱导氧化应激^[28]。心肌组织对 ROS 也较为敏感; 心肌内 ROS 产生过多, 会导致炎性细胞浸润, 从而造成心肌组织损伤; ROS 的产生与氟化物的毒性有关, 而氟化物的毒性与氟化物的浓度有关^[29-30]。

机体内存在抗氧化物质以对抗氧化应激。体内抗氧化酶主要包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 以及过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等。SOD 具有维持氧化物和抗氧化物之间平衡的作用, 它也是一种能保护细胞免受超氧阴离子自由基损伤的重要酶。GSH-Px 可以清除由活性氧诱发的脂质过氧化物, 加速 H₂O₂ 的分解, 进而保护细胞膜结构和功能的完整。CAT 也能够清除体内的 H₂O₂。体内自由基产生过多或体内抗氧化物质的水平减少均会导致氧化应激, 这是多种心脏疾病如心力衰竭和缺血性心脏病中的关键病因学因素。氟化物进入机体后, 可与体内的抗氧化物质和自由基清除酶结合, 一定程度上破坏氧化物和抗氧化物之间的平衡, 使机体处于氧化应激的状态, 氧化应激反应会导致机体内生物大分子的结构和功能损伤, 并造成相关信号通路的变化, 对组织或细胞造成损伤^[31-32]。摄入过量氟时, 机体产生大量的自由基与脂质过氧化物, 导致体内抗氧化酶的活性明显下降, 打破体内自由基的代谢平衡^[33]。ROS 在氟化物诱导的心肌损伤中起重要作用, 并可能导致更复杂的变化, 从而对人体健康造成不利影响, 这与 P38MAPK 信号通路紧密相关^[5]。王爱国等^[34]发现, 在氟中毒组的大鼠肝组织中, ROS 和脂质过氧化物的水平明显高于含有氟拮抗剂组和正常组, 这表明在氟中毒的组织或细胞中, ROS 的水平远远高于正常组织或细胞。Suzuki 等^[35]证明氟化物可以通过氮氧化合物的诱导, 促进 ROS 产生, 其导致线粒体增加解偶联蛋白 2 表达, 从而导致 ATP 合成减少并促进 Cyt c 释放。ROS 还会造成 DNA 损伤并激活 MAPKKK 途径, 再激活 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK), 从而激活沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1) 自噬适应性反应。氧化应激可能通过激活丝裂原活化蛋白激酶通路、NF- κ B 相关信号通路, 并诱导其相关基因的表达, 激活 caspase 途径,

进而发生细胞凋亡,也可通过线粒体和内质网应激等途径介导细胞凋亡。

综上推断,氟中毒可使心肌组织的ROS和脂质过氧化物等含量增多,并使机体抗氧化能力下降,对心肌组织结构和功能造成损伤,还会导致一系列信号通路表达异常,进而介导细胞凋亡。但氟中毒的氧化应激导致细胞凋亡的分子机制尚不十分明确,需要进行更深入地探索与研究。

氟中毒对心肌组织有严重的损害作用,可引起心肌细胞的凋亡及相关信号通路的改变,造成心肌组织间隙宽度增加、组织间隙血管扩张等病理改变,而心肌损伤是造成许多心血管疾病的主要因素之一。地方性氟中毒的发生可能与过量的氟造成机体内高活性分子产生过多、一氧化氮的水平增加、抗氧化剂的水平降低以及相关的信号通路表达异常有关。但氟中毒是通过何种途径引起心肌细胞氧化应激、如何引起心肌细胞凋亡,其具体途径尚不明确,如果能发现其中关键的作用位点,将对地氟病的预防和治疗起到重要的作用。

参考文献

- [1] 冯婧,田晓琳,董妮莎,等.氟致内质网应激性凋亡的研究进展[J].环境与职业医学,2018,35(6):566-571.
- [2] KURDI MS. Chronic fluorosis :the disease and its anaesthetic implications [J]. Indian J Anaesth, 2016, 60 (3) : 157-162.
- [3] 游同钊,廖玉丹,严威敏,等.氟化钠对人原代成骨细胞p21基因组蛋白乙酰化及表达的影响[J].环境与职业医学,2016,33(6):536-541.
- [4] SONG YE, TAN H, LIU K J, et al. Effect of fluoride exposure on bone metabolism indicators ALP, BALP, and BGP [J]. Environ Health Prev Med, 2011, 16 (3) : 158-163.
- [5] YAN X, YANG X, HAO X, et al. Sodium Fluoride Induces apoptosis in H9c2 cardiomyocytes by altering mitochondrial membrane potential and intracellular ROS Level [J]. Biol Trace Elem Res, 2015, 166 (2) : 210-215.
- [6] 孙杨,王晓宇,杨艳梅.氟对人体影响的研究[J].现代医药卫生,2010,26(16):2483-2485.
- [7] CICEK E, AYDIN G, AKDOGAN M, et al. Effects of chronic ingestion of sodium fluoride on myocardium in a second generation of rats [J]. Hum Exp Toxicol, 2005, 24 (2) : 79-87.
- [8] 姜海英,马千里,王金星,等.慢性氟中毒对大鼠心脏组织功能及形态学的影响研究[J].中国地方病防治杂志,2017,32(6):624-625.
- [9] BASHA M P, SUJITHA N S. Chronic Fluoride toxicity and myocardial damage : antioxidant offered protection in second generation rats [J]. Toxicol Int, 2011, 18 (2) : 99-104.
- [10] OKUSHI I. Changes of the heart muscle due to chronic fluorosis Part I. Electrocardiogram and cardiac X-rays in inhabitants of high fluoride zone [J]. Shikoku Acta Med, 1954, 5 : 159-165.
- [11] TAKAMORIM T. The toxicology of fluorine symposium [M]. Bern, Switzerland : Basel/Stuttgart : Schabe, 1962.
- [12] MATTSON M P, KROEMER G. Mitochondria in cell death : novel targets for neuroprotection and cardioprotection [J]. Trends Mol Med, 2003, 9 (5) : 196-205.
- [13] SUN Z, ZHANG W, XUE X, et al. Fluoride decreased the sperm ATP of mice through inhabiting mitochondrial respiration [J]. Chemosphere, 2016, 144 : 1012-1017.
- [14] 向程窃,于燕妮,陈荣,等. Beclin-1、Bcl-2、Bax在慢性氟中毒大鼠肾脏中表达[J].中国公共卫生,2016,32(6):798-802.
- [15] 泽芳树,李俊峡.心脏病时细胞凋亡与bcl-2家族[J].心血管病学进展,2001,22(4):254-255.
- [16] TSAI S Y, CHUNG P C, OWAGA E E, et al. Alpha-mangostin from mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.) pericarp extract reduces high fat-diet induced hepatic steatosis in rats by regulating mitochondria function and apoptosis [J]. Nutr Metab (Lond), 2016, 13 : 88.
- [17] SUN Y. Oxidative stress and the antioxidative capacity in myocardial infarction [M] //SAUER H, SHAH A M, LAURINDO F R M. Studies on Cardiovascular Disorders. Totowa, NJ : Humana Press, 2010 : 389-403.
- [18] DI NAPOLI P, TACCARDI A A, GRILLI A, et al. Left ventricular wall stress as a direct correlate of cardiomyocyte apoptosis in patients with severe dilated cardiomyopathy [J]. Am Heart J, 2003, 146 (6) : 1105-1111.
- [19] YAN X, WANG L, YANG X, et al. Fluoride induces apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via the mitochondrial pathway [J]. Chemosphere, 2017, 182 : 159-165.
- [20] RIPPLE M O, ABAJIAN M, SPRINGETT R. Cytochrome c is rapidly reduced in the cytosol after mitochondrial outer membrane permeabilization [J]. Apoptosis, 2010, 15 (5) : 563-573.
- [21] 吴起清.氟对大鼠心肌细胞的毒性作用及机制研究[D].

乌鲁木齐：新疆医科大学，2009.

- [22] 张昊, 陈芳, 申杰. P38MAPK 信号通路及其与动物氧化应激反应关系的研究进展 [J]. 湖北畜牧兽医, 2015, 36 (7) : 13, 15.
- [23] GOMEZ-LAZARO M, GALINDO MF, CONCANNON CG, et al. 6-Hydroxydopamine activates the mitochondrial apoptosis pathway through p38 MAPK-mediated, p53-independent activation of Bax and PUMA [J]. J Neurochem, 2008, 104 (6) : 1599-1612.
- [24] HADJAL Y, HADADEH O, YAZIDI CE, et al. A p38MAPK-p53 cascade regulates mesodermal differentiation and neurogenesis of embryonic stem cells [J]. Cell Death Dis, 2013, 4 : e737.
- [25] SUN H Y, WANG N P, HALKOS M, et al. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways [J]. Apoptosis, 2006, 11 (9) : 1583-1593.
- [26] KONDO M, YANASE S, ISHII T, et al. The p38 signal transduction pathway participates in the oxidative stress-mediated translocation of DAF-16 to *Caenorhabditis elegans* nuclei [J]. Mech Ageing Dev, 2005, 126 (6/7) : 642-647.
- [27] ABETI R, DUCHEN MR. Activation of PARP by oxidative stress induced by β -amyloid : implications for Alzheimer's disease [J]. Neurochem Res, 2012, 37 (11) : 2589-2596.
- [28] SHUHUA X, ZIYOU L, LING Y, et al. A role of fluoride on free radical generation and oxidative stress in BV-2 microglia cells [J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012 : 102954.
- [29] SUZUKI M, SIERANT M L, ANTONE J V, et al. Uncoupling protein-2 is an antioxidant that is up-regulated in the enamel organ of fluoride-treated rats [J]. Connect Tissue Res, 2014, 55 : 25-28.
- [30] IZQUIERDO-VEGA JA, 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 (3) : 352-357.
- [31] CHENG L, ZENG G, LIU Z, et al. Protein kinase B and extracellular signal-regulated kinase contribute to the chondroprotective effect of morroniside on osteoarthritis chondrocytes [J]. J Cell Mol Med, 2015, 19 (8) : 1877-1886.
- [32] ALPER M, AYDEMIR AT, KÖÇKAR F. Induction of human ADAMTS-2 gene expression by IL-1 α is mediated by a multiple crosstalk of MEK/JNK and PI3K pathways in osteoblast like cells [J]. Gene, 2015, 573 (2) : 321-327.
- [33] 孙玉富. 自由基与氧化应激及其在地方性氟中毒发病中的作用 [J]. 中国地方病防治杂志, 2003, 18 (1) : 37-40.
- [34] 王爱国, 冉鹏, 周明辉, 等. 氟中毒氧化应激与细胞凋亡关系的研究 [J]. 中国公共卫生, 2002, 18 (6) : 681-682.
- [35] SUZUKI M, BANDOSKI C, BARTLETT J D. Fluoride induces oxidative damage and SIRT1/autophagy through ROS-mediated JNK signaling [J]. Free Radic Biol Med, 2015, 89 : 369-378.

(英文编辑：汪源；编辑：丁瑾瑜；校对：汪源)