

不同氟暴露男性人群不育情况比较与分析

石修权^{1*}, 王海燕¹, 余静², 王克跃³, 周远忠³

(¹ 遵义医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室, ³ 卫生毒理学教研室, 贵州 遵义 563099; ² 贵航集团 302 医院体检科, 贵州 安顺 561000)

[摘要] 目的: 探讨不同氟暴露情况下男性人群不育情况的差异。方法: 对高氟区组 94 例和低氟区组 114 例男性人群与氟暴露相关的生活居住环境、饮食情况、生育情况等进行调查, 并分析比较两组人群生活习惯、氟暴露情况、生育情况等差异。结果: 高氟区组在经常用煤、喜爱喝茶、氟斑牙程度、不育率等方面显著高于低氟区组($P < 0.05$), 而在炉灶改良、使用含氟牙膏等方面显著低于低氟区组($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归显示“调查对象来自高氟区”和“使用未改良炉灶”对男性不育的影响有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 高氟区组在煤烟型氟暴露和不育情况方面均比低氟区组更严重, 提示长期高氟暴露是不育的危险因素, 可致男性人群不育的风险升高。

[关键词] 不育; 男性; 氟暴露

[中图分类号] R698.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)07-1024-05

Comparison and analysis of male infertility in different fluorine exposure populations

SHI Xiu-quan^{1*}, WANG Hai-yan¹, YU Jing², WANG Ke-yue³, ZHOU Yuan-zhong³

(¹Department of Epidemiology and Health Statistics, ³Department of Health Toxicology, School of Public Health, Zunyi Medical College, Zunyi 563099; ²Department of Physical Examination, 302 Hospital, Chinese Aviation Industry Corporation of Guizhou, Anshun 561000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the differences of male infertility in different fluorine exposure populations. **Methods:** Villages were divided into high-fluorine-region group ($n = 94$) and low-fluorine-region group ($n = 114$). Their living situations, diet, fertility and other fluorine exposure related aspects were collected and compared between two groups. **Results:** Compared with low-fluorine-region group, it was significantly higher in the frequency of using coal and drinking tea, degree of dental fluorosis, and rate of infertility ($P < 0.05$), while significantly lower in the use of improved stoves and fluorine toothpaste in high-fluorine-region group ($P < 0.05$). The factors of “survey objects from high-fluorine region” and “stove unimprovement” significantly affected on male infertility in multiple Logistic regression ($P < 0.05$). **Conclusion:** Coal-burning-type fluorine exposure and the incidence rate of infertility in high-fluorine-region group was more serious than low-fluorine-region group, which suggested that long-term fluorine exposure was a risk factor of infertility, which could increase the risk of male infertility.

[Key words] infertility; male; fluorine exposure

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(7): 1024-1028]

贵州省是全国地氟病的重灾区之一, 也是存在煤烟型氟中毒的唯一地区。近年来虽在改炉灶降氟

方面做出了较大的成绩, 但省内某些地区氟的含量仍超过正常标准。既往的动物实验发现, 长时间的氟暴露会导致动物的多器官系统的毒性作用^[1-2], 如对兔、大小鼠等动物产生生殖毒性^[3-5], 但相关报道局限在实验动物, 人群资料相对较缺乏, 尤其是尚未见煤烟型氟暴露的人群生殖毒性的报道。本研究通过流行病学调查收集贵州省部分地区男性人群的相关资料, 揭示不同煤烟型氟暴露地区男性人群不育情

[基金项目] 贵州省科技厅基金(黔科合 J 字[2009]2322 号); 贵州省科技厅、遵义医学院、遵义市科技局联合基金(黔科合 J 字 LKZ[2010]32 号); 贵州省卫生厅优秀医学青年科技人才基金(gzskj2010-2-001)

*通讯作者, E-mail: xqshi@zmc.edu.cn

况的差异,分析氟暴露在男性不育中的危害。

1 对象与方法

1.1 对象

结合贵州省地方病防治办的资料,在贵州省氟中毒较严重的毕节地区通过多阶段抽样的方法收集成年男性 94 例作为高氟区组,同期选择贵州省非毕节地区和六盘水市(贵州省另一个氟中毒较严重的地区)的其他地区的成年男性 114 例,与高氟区组年龄等一般情况大致相仿,作为低氟区(对照)组。全部男性均为婚后同居 2 年或以上,性生活正常,未长期(少于半年)采取避孕措施者。被调查对象绝大多数世居贵州,排除外省户籍迁居贵州且在省内生活少于 5 年者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集方法

采用自制统一的生活环境、饮食、生育情况调查表,对成年已婚男性人群进行流行病学调查,收集高、低氟区组人群的年龄、职业、文化、既往病史、饮食习惯等一般情况,并重点调查收集两组人群相应生活环境情况,可能含氟量较高的食品(大米、辣椒、玉米、茶叶等)摄入情况及婚育相关情况。根据文献报道,霉变玉米也具有生殖毒性^[6],因此调查时是否食用过霉变玉米以及频率也作详细的询问。

1.2.2 氟斑牙的判断

调查完成后立即检查牙齿情况,采用 Dean 氏法氟斑牙的分类标准^[7],判定调查对象是否有氟斑牙及其严重程度。

1.2.3 不育的判断标准

如夫妇婚后 2 年未生育小孩,又曾前往医院诊治者则进一步查看病历,参照 WHO 人类精液分析手册第 5 版的标准^[8],以下任一项出现异常者即判定为精液质量异常:精液量 >8.0 ml 或 <1.5 ml,液化时间 >1 h,精子密度 $<20 \times 10^6$ 个/ml,精子活率 $<60\%$,精子活力 a 级精子 $<25\%$ 或(a+b)级精子 $<50\%$,精子畸形率(包括头、体、尾及混合畸形) $>20\%$ 。如存在精液质量异常者则判定该调查对象为不育。限于家庭经济条件暂未到医院检查者,以婚后 2 年以上有不育事实判定,但因明确的夫妻感情问题长期分居、暂无生育意愿而选择经常避孕者或由女方原因引起的不孕者除外。

1.3 统计学分析

两组间率的差异比较采用 χ^2 检验,等级资料采用 Mann-Whitney 检验,以 $P < 0.05$ 示差异有统计学

意义。并在单因素分析初筛的基础上,行多因素 Logistic 回归分析氟暴露相关因素对不育的影响,纳入水准 0.05,剔除水准 0.10,以上分析均采用 SPSS 18.0 软件进行。

2 结果

2.1 高、低氟区组人群一般情况

高、低氟区组人群年龄范围均在 22~64 岁(其中大多数在 22~45 岁),并且在年龄、民族、文化、职业等方面差异均无统计学意义。此外,两组人群的既往病史、吸烟、饮酒习惯等方面差异也均无统计学意义(表 1),表明两组人群一般情况均衡可比。

2.2 两组人群生活居住环境氟暴露情况

关于生活居住环境的调查结果显示:高氟区组和低氟区组人群中经常使用煤的比例分别为 93.6%和 52.6%($P < 0.01$);一般用金沙煤(金沙为贵州毕节地区下属县,很多金沙煤燃烧后可在空气中产生较多含氟烟尘)或当地自产的煤。一部分高氟区组和低氟区组人群家用炉灶得到了很好的改良,能够较好地燃煤排出室外,且房屋密闭性较好,室内一般无煤烟味,改良的比例分别为 35.1%和 84.2%($P < 0.01$,表 2)。

2.3 两组人群消化道途径氟暴露情况

两组人群的主食几乎均为大米,因贵州在水稻收获季节多阴雨,故自产大米一般采取先晒后炉火烘烤的方式干燥,两组间主食来源及干燥方式上,差异无统计学意义。粮食储存方式多为半封闭,主食食用前一般淘洗 1~2 次。高、低氟区组人群均喜食辣椒,但高氟区组比低氟区组人群更喜饮茶($P < 0.01$,表 2),辣椒和自产茶叶一般也都是采取先晒后炉火烘烤的方式干燥后保存。关于是否食用过霉变玉米以及食用频率,两组间比较差异亦无统计学意义(Mann-Whitney 检验 $Z = 0.381, P = 0.703$)。

含氟牙膏使用情况,不知是否使用了含氟牙膏的比例分别为:高氟区组 36.2%,低氟区组 54.4%,在知道使用牙膏类型的人中,低氟区组含氟牙膏使用频率显著高于高氟区组($P < 0.01$,表 2)。

现场检查的氟斑牙情况显示,以极轻度及以上等级判为有氟斑牙时,2 组的比例分别为:高氟区组 58.5%,低氟区组 20.2%,二者间差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步对高、低氟区组的氟斑牙严重程度进行比较,结果显示高氟区组的氟斑牙程度比低氟区组更加严重($P < 0.01$,表 3)。

2.4 高、低氟区组人群婚育情况

表1 高、低氟区组人群一般情况

Table 1 General characteristics of groups in high-and low-fluorine regions

比较项目	高氟区组(n = 94)	低氟区组(n = 114)	统计量	P值
年龄(岁)	39.16 ± 9.84	36.58 ± 10.33	1.83	0.068
民族(人)			0.53	0.466
汉族	81	94		
少数民族	13	20		
文化水平(人)			1.01	0.311
小学及以下=1	43	47		
初中=2	34	41		
高中或中专=3	16	16		
大专及以上=4	1	10		
职业(农民人数)	84	95	1.56	0.212
无既往病史(人)	77	102	2.45	0.117
吸烟情况(人)			1.41	0.160
从不吸=1	19	24		
<1包/d=2	26	45		
≥1包/d=3	49	45		
饮酒情况(人)			0.25	0.806
从不=1	27	29		
偶尔=2	47	62		
经常=3	20	23		

表2 高、低氟区组人群氟暴露情况及婚育情况

Table 2 Fluorine exposure, marriage and fertility situation of groups in high-and low-fluorine regions (n)

比较项目	高氟区组(n = 94)	低氟区组(n = 114)	χ ² 值	P值
使用含氟牙膏			3.53*	0.001
从不用=1	35	9		
偶尔用=2	19	41		
经常用=3	6	2		
不知使用的牙膏是否含氟=4 [△]	34	62		
居住环境				
经常用煤	88	60	42.16	0.001
煤灶未改良	61	18	52.74	0.001
饮食情况				
主食淘洗>1次	80	66	18.23	0.001
喜食辣椒	80	100	0.30	0.583
喜饮茶	90	49	16.72	0.001
婚育情况				
偶有分居或避孕	17	46	12.10	0.001
不育情况	9	3	4.57	0.033
亲属/同村有不育	5	10	0.92	0.338

[△]选择4的调查对象没有纳入使用含氟牙膏平均秩次的计算; *为 Mann-Whitney 检验的统计量 Z 值。

表3 高、低氟区组人群氟斑牙情况

Table 3 Dental fluorosis in groups of high-and low-fluorine regions (n)

分组	氟斑牙情况						合计
	正常	可疑	极轻	轻度	中度	重度	
低氟区组(n = 94)	66	25	10	9	4	0	114
高氟区组(n = 114)	14	25	6	11	22	16	94*
合计	80	50	16	20	26	16	208

*与低氟区组比较, Mann-Whitney 检验, Z = 3.529, P < 0.001。

虽然在“偶尔(少于半年)有分居和避孕”现象方面,低氟区组还明显高于高氟区组($P < 0.01$),但高氟区组不育发生率为 9.57%(9/94),低氟区组为 2.63%(3/114),两组比较显示高氟区组不育发生率显著高于低氟区组($P < 0.05$,表 2)。在亲属或同村是否存在不育现象方面,两组差异没有统计学意义。而关于有哪些原因可以影响到生育的认知方面,高、低氟区组回答不知道的比例分别为 95.7%和 91.2%,差异没有统计学意义($\chi^2 = 1.674$,

$P = 0.196$);在 14 例回答“知道一些”的人群当中,大多数回答均集中在吸烟、酗酒、经常穿紧身内裤和重体力劳动等。

2.5 不同氟暴露下男性不育的 Logistic 回归分析

不同氟暴露下男性不育的 Logistic 回归分析结果见表 4。由于逐步回归时,年龄变量无统计学意义,没有进入模型,根据医学知识将其强制纳入模型,可见控制年龄因素以后,“调查对象来自高氟区”和“炉灶未改良”这两个因素对不育的影响仍有统计学意义。

表 4 不同氟暴露下男性不育的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 4 Results of Logistic regression of male infertility in different fluorine exposure

分析方法	影响因素	B	S.E.	Wald χ^2	df	P 值
逐步回归	调查对象来自高氟区	2.158	0.717	9.057	1	0.003
	炉灶未改良	2.120	0.826	6.587	1	0.010
强制纳入	年龄(每 10 岁为一个等级)	0.461	0.378	1.484	1	0.223
	调查对象来自高氟区	2.247	0.727	9.555	1	0.002
	炉灶未改良	2.074	0.829	6.268	1	0.012

3 讨论

3.1 氟对雄性生殖系统毒性的动物实验证据

氟是人体所必需的微量元素之一,但过量的氟是一种全身性毒物,主要表现为对骨骼和牙齿的损害^[9]。动物实验证实氟对雄性生殖系统的结构、功能、内分泌等方面均会造成影响,认为氟与不育之间有确切的联系^[10-11]。如张永春等^[12]用贵州省六盘水市煤烟型氟中毒病区玉米为食物,构建煤烟型氟中毒大鼠动物模型,发现染氟 90 d 大鼠部分生精小管结构破坏,生精细胞结构紊乱、细胞肿胀、胞浆空泡样变性、部分细胞坏死,而生殖系统结构改变是其功能改变的基础。

3.2 两组人群氟暴露差异比较

两组人群生活居住环境的调查结果提示,高氟区组比低氟区组人群更经常使用煤,且高氟区组比低氟区组人群炉灶改良情况更差。由于高氟区组人群较常使用含氟较高的煤,而房子的密闭性往往欠佳,室内更容易受到煤烟污染,因此高氟区组环境中氟暴露的情况要比低氟区组更严重。此外,因主食的大米及较常摄入的辣椒、茶叶等均存在炉火烘烤的干燥方式,在干燥过程中易受到煤烟中的氟污染,因此两组人群在饮食中氟暴露情况上也存在明显差异。

通过比较两组人群生活居住环境(如用煤情况、炉灶改良情况等)、可能含氟高的食品摄入情况并从高氟区组的氟斑牙严重程度比低氟区组明显

等情况来看,均提示高氟区组比低氟区组的氟暴露更加严重,这同时也表明本研究的分组是恰当的。

3.3 两组人群不育情况比较及与氟暴露的关系

高氟区组的不育率高于低氟区组,究其可能的原因,除氟暴露情况明显不同以外,高氟区组和低氟区组人群在年龄、民族、文化、既往病史等方面差异均无统计学意义。

另外在本研究中,在可能引起不育的其他重要危险因素,如烟酒摄入与频率、职业暴露^[13],或其他有害物质如霉变玉米等长期接触史之间,两组差异均无统计学意义。从而提示男性不育与煤烟型氟暴露间存在较大联系。这与 Long 等^[14]的报道氟可影响精子的生成、结构、激素水平等从而导致男性不育,因此认为氟与男性不育间有潜在联系一致。

多因素 Logistic 回归结果亦提示,“调查对象来自高氟区”和“炉灶未改良”这两个因素对不育的影响有统计学意义,考虑到暴露时间(约等于年龄)应该和氟暴露效应有关,本研究通过多因素分析控制年龄因素的影响后,发现上述两因素对不育的影响仍有统计学意义。因炉灶未改良以及调查对象来源于高氟区表明此人群煤烟型氟暴露严重,其对不育的显著影响也证实了氟暴露与不育之间的关系。此外,本研究虽采用纳入排除标准对调查对象进行了限制、成组匹配、多因素 Logistic 回归等方式控制混杂偏倚,但由于回顾性和横断面调查方法固有的局限,仍然无法完全控制混杂因素的影响,有待今后进一步补充样本和完善研究方法加以改进。

值得注意的是,低氟区组人群食用粮食前淘洗1次以上的比例不及高氟区组高,饮用煤火烘干的茶叶更多,甚至含氟牙膏的使用频率也显著高于高氟区组,虽然这些因素本身可致低氟区组人群有更高的氟暴露量,但可能由于其生活环境和常摄入食品中氟含量均明显低于高氟区组,因而其氟暴露总量仍然明显低于高氟区组。

众所周知,不育症的发生率近年来呈上升趋势^[15]。本研究在既往动物实验结果的提示下,以流行病学方法收集高、低氟两个地区男性人群的煤烟型氟暴露和生育情况的相关资料,发现长期严重煤烟型氟暴露男性的不育风险更高。虽然限于条件,本研究不能逐一寻找并评价影响不育的因素,但本研究的结果为降氟也可减低男性不育的观点提供了参考依据。

(致谢:感谢遵义医学院本科生武捷、张镖、王鑫、潘宗琴、赵波同学参与了部分调查工作。)

[参考文献]

- [1] Zhang B, Hong M, Zhao YS, et al. Distribution and risk assessment of fluoride in drinking water in the west plain region of Jilin province, China [J]. *Environ Geochem Health*, 2003, 25(4): 421-431
- [2] Ojha S, Chauhan SS. Chronic fluoride exposure alters antioxidant enzymes in rat brain and intestine [J]. *Alzheimer's & Dementia: J Alzheimer's Association*, 2010, 6(4S): S38
- [3] Kumar N, Sood S, Arora B, et al. Effect of duration of fluoride exposure on the reproductive system in male rabbits [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2010, 3(3): 148-152
- [4] Dvoráková-Hortová K, Sandera M, Jursová M, et al. The influence of fluorides on mouse sperm capacitation [J]. *Anim Reprod Sci*, 2008, 108(1-2): 157-170
- [5] Tiwari S, Pande RK. Histopathological studies on the effect of sodium fluoride on the reproductive organs and body weight of male albino rat [J]. *IJSID*, 2011, 1(2): 294-302
- [6] Salah-Abbès JB, Abbès S, Abdel-Wahhab MA, et al. Raphanus sativus extract protects against zearalenone induced reproductive toxicity, oxidative stress and mutagenic alterations in male Balb/c mice [J]. *Toxicol*, 2009, 53(5): 525-533
- [7] 王连方. 氟斑牙的几种“Dean氏分类法”浅析[J]. *地方病通报*, 2007, 22(1): 71-73
- [8] Cooper TG. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [M]. 5th Edition. Switzerland: WHO Press, 2010: 157
- [9] 郭晓英, 吴思恩, 何杨, 等. 亚慢性氟染毒对大鼠骨组织病理改变和β-连环蛋白表达的影响 [J]. *卫生研究*, 2011, 40(3): 304-307
- [10] Prystupa J. Fluorine-A current literature review. An NRC and ATSDR based review of safety standards for exposure to fluorine and fluorides [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2011, 21(2): 103-170
- [11] Sun Z, Niu R, Wang B, et al. Fluoride-induced apoptosis and gene expression profiling in mice sperm *in vivo* [J]. *Arch Toxicol*. 2011, 85(11): 1441-1452
- [12] 张永春, 孙发, 谷江, 等. 燃煤型氟中毒对大鼠睾丸生精细胞凋亡的影响 [J]. *贵阳医学院学报*, 2010, 35(5): 445-447, 455
- [13] Elshal MF, El-Sayed IH, Elsaied MA, et al. Sperm head defects and disturbances in spermatozoal chromatin and DNA integrities in idiopathic infertile subjects: Association with cigarette smoking [J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(7-8): 589-594
- [14] Long H, Jin Y, Lin M, et al. Fluoride toxicity in the male reproductive system [J]. *Fluoride*, 2009, 42(4): 260-276
- [15] 陈小青, 杨晓玉. 供精人工授精患者的心理变化及调治 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2008, 28(7): 957-958

[收稿日期] 2012-02-13