

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.06.010

· 综述 ·

氟牙症影响因素的研究进展

邓佳欣, 陈媛, 付琢惠, 王艳

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床研究中心 四川大学华西口腔医院儿童口腔科, 四川 成都(610041)

【摘要】 氟牙症是在牙齿发育过程中因摄氟过量导致牙釉质中矿物质含量降低和孔隙率增加,从而引起的一种牙釉质发育不全,可影响牙齿功能和患者的美观。氟牙症在全球范围内的患病率居高不下,其发生受多方面因素的影响。其中,过量的氟摄入是氟牙症发生的主要危险因素。氟的摄入途径主要包括氟化物的应用、日常饮食和空气。近几十年来由于氟化物广泛应用于预防龋病,且氟暴露途径不断增加,越来越多的研究对氟化物如何在有效防龋和预防氟牙症之间取得平衡进行探索。此外,较早年龄的氟暴露也可增加氟牙症发生风险,而营养结构的改善可对氟牙症起预防作用,基因易感性、社会经济地位及家长意识均可对氟牙症的发生产生一定影响。本文就氟牙症影响因素的最新研究进展进行综述,为氟牙症的防治提供参考。

【关键词】 氟牙症; 氟化物; 营养因素; 年龄; 基因易感性

【中图分类号】 R780.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)06-0391-05

【引用著录格式】 邓佳欣,陈媛,付琢惠,等. 氟牙症影响因素的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(6): 391-395.

Research progress on the influencing factors of dental fluorosis DENG Jiaxin, CHEN Yuan, FU Zhuohui, WANG Yan. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Pediatric Dentistry West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: WANG Yan, Email: wangyan1458@163.com, Tel: 0086-28-85503644

【Abstract】 Dental fluorosis is a kind of enamel hypoplasia caused by excessive fluorine intake during tooth development, leading to the formation of enamel with a lower mineral content and increased porosity, which can affect dental function and patients' appearance. The prevalence of dental fluorosis remains high on a global level, and its occurrence is affected by many factors. Excessive fluorine intake is a major risk factor for dental fluorosis. The ways of fluorine intake mainly includes the application of fluorides, daily diet and air. Since fluorides have been widely used in the prevention of caries in recent decades and the methods of exposure to fluorine have been increasing, increasing numbers of studies have been conducted to explore how fluoride can achieve a balance between the effective prevention of caries and the prevention of dental fluorosis. In addition, exposure to fluorine at earlier ages can also increase the risk of dental fluorosis, while the improvement of nutritional structure can affect dental fluorosis prevention. Genetic susceptibility, socioeconomic status and parental awareness may influence dental fluorosis. This article aimed to review the latest research progress on the factors influencing dental fluorosis and provide a reference for the prevention and treatment of dental fluorosis.

【Key words】 Dental fluorosis; Fluoride; Nutrition factors; Age; Genetic susceptibility

氟牙症是慢性氟中毒最早出现的体征,是在牙齿发育过程中摄入过量的氟导致牙釉质中矿物

质含量降低和孔隙率增加而引起的一种牙釉质发育不全^[1]。轻度氟牙症表现为釉质表面出现白垩色不透明条纹,中度可见点状磨损、棕染,重度可出现釉质的磨损、缺失。牙齿结构的缺损可增加儿童早期龋的风险,严重者可导致咬合紊乱及牙齿敏感,中重度氟牙症可较大程度地影响美观及发音,从而对儿童的社会交往和自我认知产生影响^[2]。流行病学研究显示,氟牙症在全球范围内

【收稿日期】 2018-05-29; **【修回日期】** 2018-08-07

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81600864),四川大学青年教师科研启动基金项目(2017SCU11007)

【作者简介】 邓佳欣, 学士, Email: 291986594@qq.com

【通信作者】 王艳, 讲师, 博士, Email: wangyan1458@163.com, Tel: 0086-28-85503644

的患病率居高不下,其中,在印度的普拉卡亚姆地区,氟牙症患病率接近60%^[3];而在中国1 135个饮水含氟过量的地区,超过2 000万人患有氟牙症^[4]。氟牙症的发生受多因素的影响,包括氟的摄入、营养因素、年龄、基因易感性、社会经济地位及家长意识,本文就氟牙症影响因素的研究进展作一综述,为氟牙症的防治提供参考。

1 氟的摄入

氟牙症的发生与总摄氟量之间存在一种线性关系^[1]。目前关于氟引起氟牙症的分子机制尚不明确。动物研究表明:氟诱导的过度矿化带可能形成物理屏障,阻碍蛋白质和无机离子进入表面下层,引起釉质矿化障碍^[5];过量氟可导致大鼠HAT-7内caspase-12被激活,发生caspase级联反应,从而诱导细胞凋亡^[6];炎症反应与免疫反应可能在氟牙症的发病机制中起重要作用^[7]。氟牙症的发病机制可能为多种因素参与的复杂的病理过程,仍需更多的研究予以揭示。氟的摄入途径主要包括氟化物的应用、日常饮食和空气。

1.1 氟化物的应用

全身或局部用氟可以有效预防龋病,然而用氟不当引起机体摄氟过量可导致不同程度的氟牙症,甚至是氟骨症,长期摄氟过量还可能导致其他系统疾病的发生。氟化物的应用主要包括饮水氟化、氟补充物、含氟牙膏、含氟涂料、含氟漱口液等,其中饮水氟化是人体氟的主要来源。

1.1.1 饮水氟化 研究表明饮水氟浓度与氟牙症患病率及严重程度之间存在着剂量-反应关系,饮水氟浓度与氟牙症指数呈正相关^[8]。Rango等^[9]研究发现,当饮水氟浓度低于6 mg/L时,饮水氟浓度与氟牙症严重程度呈正相关,超过6 mg/L时,氟牙症严重程度趋向平衡(Thylstrup and Fejerskov Index, TFI = 5或6),这可能是因为饮水氟浓度为6 mg/L时,大部分儿童可出现中至重度氟牙症,继续增加氟浓度,氟牙症的表现不会发生明显变化。最佳的饮水氟浓度应在预防龋病和预防氟牙症之间取得平衡。过去认为饮水氟浓度为1.0 mg/L时有着最佳的防龋效果和最少量的氟牙症,结合考虑气候因素,美国疾病控制和预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)和美国牙科协会(American Dental Association, ADA)建议饮水氟浓度为0.7~1.2 mg/L。由于近几十年来氟的暴露途径不断增加,儿童的氟摄入量可由环境来源补

充,包括加工食品和饮料、含氟牙膏等,即使在饮水低氟地区,也可有较高的氟牙症发生风险^[10]。此外,由于缺乏证据支持气温与儿童耗水量的关系,美国卫生及公共服务部建议,最佳饮水氟浓度应从与气温相关的浓度范围(0.7~1.2 mg/L)调整为与气温无关的单一浓度(0.7 mg/L)^[11]。Beltrán-Aguilar等^[12]研究表明,儿童耗水量与气温无关,这一发现支持最佳饮水氟浓度的改变。对于饮水高氟地区的人群,可以选择使用除氟系统去除水中的氟化物,降低氟牙症发生风险。研究表明,碳酸钙吸附剂可作为一种经济有效的家用除氟方法^[13]。而已发生氟牙症的人群可以通过树脂、贴面、全冠、漂白及微打磨等修复手段改善美观状况,其中漂白和釉质微打磨具有微创、有效、方便、费用较低等优点,两者联合可用于中度氟牙症的治疗^[14]。

1.1.2 氟补充物 目前对使用氟补充物(如氟片、氟滴剂)的量、时间及防龋效果等存在一定的争议,这可能与不同地区的饮水氟浓度水平、龋病是否高发有关。研究显示氟补充物预防龋病作用不明显,但可能增加氟牙症发生风险^[15]。Kühnisch等^[16]研究发现,1岁前补充氟片可显著降低乳牙患龋率,而对恒牙龋病的形成无影响,但该研究缺乏口腔卫生习惯的记录,可能对结果的准确性产生影响。由于缺乏充分证据支持氟补充物的防龋效果,CDC建议,6个月以下的儿童不推荐使用氟补充物,饮水氟浓度低于0.6 mg/L的地区应根据年龄及龋病风险有针对性地使用^[17]。因此,在临床工作中医生应综合龋病风险评估、患者的身体条件及其它摄氟途径,制定适宜的用氟剂量计划,并仔细监测患者用氟剂量计划的实施,最大限度地发挥潜在的治疗效益。

1.1.3 含氟牙膏 6岁以下的儿童由于吞咽系统发育未完善,容易误吞牙膏,而刷牙后吞咽含氟牙膏已被证实为氟牙症发生的危险因素^[18]。Azevedo等^[19]研究显示,较高的刷牙频率(3次或以上)以及在第1颗牙萌出时使用含氟牙膏可增加氟牙症发生风险。此外,牙膏的含氟浓度也引起人们对于氟牙症的担心,为了降低儿童氟牙症的风险,市场上开始推行低氟牙膏。然而系统评价及meta分析显示,低氟牙膏(<600 ppm)与标准含氟牙膏(1 000~1 500 ppm)相比,可增加乳牙患龋风险[relative risk, RR = 1.13(1.07~1.20)];4 634名儿童参与的3项研究],但并不降低上前牙发生氟牙症的风险

[RR = 0.32 (0.03 ~ 2.97); 1968 名儿童参与的 2 项研究], 尚缺乏证据支持学龄前儿童使用低氟牙膏^[20]。值得注意的是, 市售的某些含氟牙膏使用时并不能有效释放其标注的含氟总量, 牙膏的成分对于氟释放量至关重要, 例如, 氟化钠(NaF)作为活性成分的产品需要有足够的洗涤剂(通常是月桂酸钠硫酸盐, SLS), 以防止氟离子与硅磨料反应形成不溶性产物而降低氟释放量^[21]。因此, 标准化检测含氟牙膏潜在释氟总量十分重要。目前关于 6 岁以下儿童使用含氟牙膏的有效性及安全性的研究较少, 对其用法难以达到统一标准。ADA 建议: 3 岁以下儿童, 家长应在孩子牙齿刚萌出时开始清洁, 每次使用的牙膏用量不超过“米粒大小”; 3 ~ 6 岁的儿童, 家长应在每次刷牙时分配不超过“豌豆大小”的牙膏用量, 并监督其刷牙, 减少牙膏的误吞; 每天应刷 2 次牙(早上和晚上)或按照医生的指示刷牙^[22]。

1.1.4 其他含氟口腔保健产品 其他含氟的口腔保健产品, 如涂剂、漱口水, 目前被局部应用于预防儿童龋病。由于局部用氟的防龋效果显著, 且操作方便, 不适反应少, 易于被患者接受, 因而应用十分广泛。但这些含氟产品作用于口腔时, 可能引起氟摄入量的增加, 成为氟牙症发生的潜在危险因素, 应避免过度使用^[8]。0.05% 的氟化钠漱口水可能对 6 岁以上的高龋风险儿童有较好的防龋效果, 而对 6 岁以下的儿童, 因其可能增加误吞风险, 不推荐使用^[17]。

1.2 日常饮食的氟摄入

某些品牌的婴儿配方奶粉中含适量氟, 当使用氟化饮水冲泡时可能导致摄氟过量, 增加罹患氟牙症的风险^[23]。目前公认的儿童每日摄氟量的最佳值为 0.05 ~ 0.07 mg/kg, 婴儿配方奶粉本身含氟量较低, 但当使用氟浓度超过 0.5 mg/L 的饮用水冲泡时, 可增加儿童的氟摄入量, 超过了建议的每日摄氟量上限, 应使用氟浓度不超过 0.3 mg/L 的饮用水冲泡配方奶粉, 将儿童每日摄氟量控制在 0.07 mg/kg 以下^[24]。

瓶装饮料可能为人体氟的额外来源, 在墨西哥的某些地区, 软饮料的氟浓度可高达 3.5 mg/L, 儿童饮用软饮料可增加氟牙症发生风险^[25]。Martinez-Mier 等^[26]研究发现, 2 岁儿童从食物和饮料中摄氟量可达 0.020 ~ 0.051 mg/kg/d, 可能使儿童每日摄氟量超过最佳值。在软饮料消费较高的地区, 可以通过控制饮料中的氟浓度, 并在饮料瓶的

包装上标识具体的氟浓度, 以降低氟牙症发生风险^[25]。

1.3 空气中的氟摄入

在中国西南部的一些燃煤地区, 由于煤燃烧时释放出大量的氟污染室内空气和烘烤的食物, 可造成机体摄氟过量, 从而增加氟牙症的发生风险^[27]。尽管在某些煤矿开采和燃煤地区, 可能会造成空气氟污染, 然而一般人群从空气中吸入的氟含量是很有限的。在欧洲, 除了一些特殊的职业, 普通人群每天从空气中吸入的氟含量不超过 0.01 mg, 因此并不认为氟的空气暴露途径是氟牙症的重要影响因素^[24]。在燃煤型氟中毒流行地区, 可通过家庭炉具改造等整治措施, 如采用生物质气化炉、降氟再循环炉灶, 减轻氟污染, 同时加强健康教育, 改善卫生行为, 以降低氟牙症发生的风险^[28]。

2 营养因素

儿童膳食营养因素对氟牙症的预防具有非常重要的作用。陈媛等^[29]研究发现, 在总摄氟量一定的条件下, 膳食中的钙、镁是氟牙症发生的保护因素, 铁可能是危险因素。其中, 钙、镁离子可能通过在胃肠道或血液中与氟离子结合形成难溶的化合物从而拮抗氟离子的吸收; 铁对氟牙症影响的作用机制尚未明确, 无法判断是铁促进氟的吸收, 还是氟中毒导致铁代谢障碍聚集在氟牙症的斑釉中, 仍需进一步的研究以完善氟牙症的预防措施^[29]。此外, 维生素 D 可促进钙的吸收, 从而减少氟的吸收^[30]。番茄红素可以拮抗氟诱导的氧化应激和成釉细胞凋亡^[31]。因此可以通过适当增加膳食中的奶类及蔬果, 加强钙、镁及维生素等的摄入, 以改善儿童氟牙症的发病状况。

3 年龄

研究发现氟牙症更容易在年轻的人群中发生。Brahman 等^[32]通过对巴基斯坦不同年龄层人群(分别为 7 ~ 15 岁、16 ~ 25 岁和 26 ~ 50 岁)接触氟化饮水情况进行分析, 结果显示 7 ~ 15 岁年龄组氟牙症发生的风险更高。Guissouma 等^[33]的研究发现, 在突尼斯, 33% 的婴儿、20% 的儿童和 3% 的成人每日摄氟量超过法国高级公共卫生委员会规定的安全限值, 且不同地区年轻群体(婴儿和儿童)的每天每公斤体重摄氟量均较成人高, 表明年轻群体高氟暴露的风险较成人高。氟牙症的发生与

釉质生长发育过程中累积的氟暴露有关,儿童3岁前的氟暴露可以增加上中切牙罹患轻度氟牙症风险^[34],其后萌出恒牙(除第三磨牙)的氟牙症易感期为2~8岁^[35],此后随着牙齿矿化完成,釉质对氟过量的敏感性下降,氟牙症的风险相对降低。因此,医生及家长应注意儿童期间的氟暴露途径,避免摄氟过量引起氟牙症。

4 基因易感性

遗传流行病学研究发现,候选基因多态性与相同环境暴露下个体的氟牙症易感性有关,其中,I型胶原 $\alpha 2$ 链、降钙素受体、雌激素受体、儿茶酚-O-甲基转移酶等基因的多态性均被证实与氟牙症的发生风险相关^[36]。另有研究表明,在高氟地区(饮水氟浓度为4.5 mg/L),I型胶原 $\alpha 2$ 链的基因多态性与氟牙症的严重程度无关,这可能是由于样本含量过少、居民的高度血缘关系以及高氟浓度对氟牙症的影响^[37]。目前关于基因易感性与氟牙症之间的关系尚不明确,仍需进一步研究。

5 社会经济地位及家长意识

目前研究对于社会经济地位与氟牙症的关系结论不一。有研究表明,与生活在贫困地区的儿童相比,生活在公共卫生服务、教育、就业和健康指标更好地区的儿童轻度氟牙症的患病率更高,这可能是由于经济条件更好的家庭,儿童更早地使用含氟牙膏,由此增加了氟牙症的风险^[25];另有研究发现,社会经济地位较低的家庭,儿童氟牙症发生风险更高,这可能与饮食结构及缺少氟牙症意识有关^[30]。社会经济地位对氟牙症的影响可能并不是关键性的,应考虑其他因素在其中所起的作用,对此仍需作进一步研究。

家长意识对儿童氟牙症的发生也有一定的影响。在一项针对349名12岁在校儿童的研究中发现,其氟牙症患病率高达63.6%,其中84.8%的家长不清楚孩子的氟牙症状况,研究结果表明,儿童氟牙症的发生与家长的意识有关,大部分家长缺乏氟牙症的相关知识^[38]。而近期的一项研究表明,家长积极参与有关氟牙症预防的教育活动,可以提高规避风险的能力,降低孩子发生氟牙症的风险^[39]。因此,应当加强有关氟牙症知识的宣传普及,提高人们对氟牙症的认识,预防氟牙症的发生。

6 总 结

氟牙症的发生与多方面的因素有关,过量的氟摄入、较早年龄的氟暴露可增加氟牙症发生的风险,改善营养结构可对氟牙症起预防作用,此外,基因易感性、社会经济地位及家长意识均可对氟牙症的发生产生一定影响。应综合考虑环境因素、饮食习惯、经济水平,并根据不同的年龄结构,有针对性地对疾病进行防治,同时加强宣传普及氟牙症相关知识,提高人们对氟牙症的认识,降低氟牙症的发生风险。同时应注意到,氟牙症的发病机制尚不明确,有关防治的研究证据还十分有限,营养因素、基因易感性及社会经济地位等与氟牙症之间的关系仍需进一步的研究。

参考文献

- [1] Mcmanus LM, Mitchell RN. Pathobiology of human disease[M]. united states: academic press, 2014: 893-898.
- [2] Molina-Frechero N, Nevarez-Rascon M, Nevarez-Rascon A, et al. Impact of dental fluorosis, socioeconomic status and self-perception in adolescents exposed to a high level of fluoride in water[J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(1). pii: E73. doi: 10.3390/ijerph14010073.
- [3] Basha SK, Rao KJ. Endemic survey of fluorosis in Prakasam district area: a report[J]. Int J Pharm Life Sci, 2014, 5(2): 3305-3310.
- [4] Chen SX. Children's health risk assessment in the drinking water type endemic fluorosis areas after supplying low fluoride public water[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2013.
- [5] Lyaruu DM, Medina JF, Sarvide S, et al. Barrier formation: potential molecular mechanism of enamel fluorosis[J]. J Dent Res, 2014, 93(1): 96-102.
- [6] 李健,张颖,马林,等. 氟对大鼠成釉细胞GRP-78和caspase-12表达的影响[J]. 上海口腔医学, 2015, 24(1): 1-5.
- [7] Wei Y, Zeng BB, Zhang H, et al. iTRAQ-Based proteomics analysis of serum proteins in wistar rats treated with Sodium fluoride: insight into the potential mechanism and candidate biomarkers of fluorosis[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(10). pii: E1644.
- [8] Spencer AJ, Do LG, Mueller U, et al. Understanding optimum fluoride intake from population - level evidence[J]. Adv Dent Res, 2018, 29(2): 144-156.
- [9] Rango T, Vengosh A, Jeuland M, et al. Fluoride exposure from groundwater as reflected by urinary fluoride and children's dental fluorosis in the Main Ethiopian Rift Valley[J]. Sci Total Environ, 2014, 496: 188-197.
- [10] Martignon S, Omar Opazo-Gutierrez M, Velasquez-Riano M, et al. Geochemical characterization of fluoride in water, table salt, active sediment, rock and soil samples, and its possible relationship with the prevalence of enamel fluorosis in children in four municipalities of the department of Huila (Colombia)[J]. Environ Monit Assess, 2017, 189(6): 264.

- [11] U.S.department of health and human services federal panel on community water fluoridation. U.S.public health service recommendation for fluoride concentration in drinking water for the prevention of dental caries[J]. *Public Health Rep*, 2015, 130(4): 318-331.
- [12] Beltrán-Aguilar ED, Barker L, Sohn W, et al. Water intake by outdoor temperature among children aged 1-10 years:implications for community water fluoridation in the U.S[J]. *Public Health Rep*, 2015, 130(4): 362-371.
- [13] Wong EY, Stenstrom MK. Onsite defluoridation system for drinking water treatment using calcium carbonate[J]. *J Environ Manage*, 2018, 216(S1): 270-274.
- [14] Gupta A, Dhingra R, Chaudhuri P, et al. A comparison of various minimally invasive techniques for the removal of dental fluorosis stains in children[J]. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2017, 35(3): 260-268.
- [15] Tomasin L, Pusinanti L, Zerman N. The role of fluoride tablets in the prophylaxis of dental caries. A literature review[J]. *Ann Stomatol*, 2015, 6(1): 1-5.
- [16] Kuehnisch J, Thiering E, Heinrich-Weltzien R, et al. Fluoride/vitamin D tablet supplementation in infants-effects on dental health after 10 years[J]. *Clin Oral Investig*, 2017, 21(7): 2283-2290.
- [17] Clark MB, Slayton RL. Section on oral health.fluoride use in caries prevention in the primary care setting[J]. *Pediatrics*, 2014, 134(3): 626-633.
- [18] Celeste RK, Luz PB. Independent and additive effects of different sources of fluoride and dental fluorosis[J]. *Pediatr Dent*, 2016, 38(3): 233-238.
- [19] Azevedo MS, Goettems ML, Torriani DD, et al. Factors associated with dental fluorosis in school children in southern Brazil: a cross-sectional study[J]. *Braz Oral Res*, 2014, 28(3): 237-243.
- [20] Santos A, Oliveira BH, Nadanovsky P. Effects of low and standard fluoride toothpastes on caries and fluorosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Caries Res*, 2013, 47(5): 382-390.
- [21] Carey CM. Focus on fluorides: update on the use of fluoride for the prevention of dental caries[J]. *J Evid Based Dent Pract*, 2014, 14(Suppl): 95-102.
- [22] American Dental Association Council on Scientific Affairs. Fluoride toothpaste use for young children[J]. *J Am Dent Assoc*, 2014, 145(2): 190-191.
- [23] Nagata ME, Botazzo Delbem AC, Kondo KY, et al. Fluoride concentrations of milk, infant formulae, and soy-based products commercially available in Brazil[J]. *J Public Health Dent*, 2016, 76(2): 129-135.
- [24] Borysewicz-Lewicka M, Opydo-Szymaczek J. Fluoride in Polish drinking water and the possible risk of dental fluorosis[J]. *Pol J Environ Stud*, 2016, 25(1): 9-15.
- [25] Pérez-Pérez N, Tones-Mendoza N, Borges-Yanez A. Dental fluorosis: concentration of fluoride in drinking water and consumption of bottled beverages in school children[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2014, 38(4): 338-344.
- [26] Martinez-Mier EA, Spencer KL, Sanders BJ, et al. Fluoride in the diet of 2-years-old children[J]. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2017, 45(3): 251-257.
- [27] Li L, Luo KL, Tang YG, et al. The daily Fluorine and Arsenic intake for residents with different dietaries and fluorosis risk in coal-burning fluorosis area, Yunnan, Southwest China[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015, 22(3): 2031-2040.
- [28] Yan W, Xie J, Li X, et al. Investigation and analysis on current situation of Coal-Burning fluorosis prevalence[J]. *Open J Epidemiol*, 2017, 7(2): 115-123.
- [29] 陈媛,熊传龙,张继国,等.膳食营养因素对氟斑牙的影响研究[J]. *环境与健康杂志*, 2016, 33(2): 124-127.
- [30] Patel PP, Patel PA, Zulf MM, et al. Association of dental and skeletal fluorosis with calcium intake and serum vitamin D concentration in adolescents from a region endemic for fluorosis[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(1): 190-195.
- [31] Li W, Jiang B, Cao X, et al. Protective effect of lycopene on fluoride-induced ameloblasts apoptosis and dental fluorosis through oxidative stress-mediated caspase pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 261: 27-34.
- [32] Brahman KD, Kazi TG, Baig JA, et al. Fluoride and arsenic exposure through water and grain crops in Nagarparkar, Pakistan[J]. *Chemosphere*, 2014, 100(3): 182-189.
- [33] Guissouma W, Hakami O, Al-Rajab AJ, et al. Risk assessment of fluoride exposure in drinking water of Tunisia[J]. *Chemosphere*, 2017, 177: 102-108.
- [34] Do LG, Miller J, Phelan C, et al. Dental caries and fluorosis experience of 8-12-year-old children by early-life exposure to fluoride[J]. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2014, 42(6): 553-562.
- [35] Bhagavatula P, Curtis A, Broffitt BA, et al. The relationships between fluoride intake levels and fluorosis of late-erupting permanent teeth[J]. *J Public Health Dent*, 2018, 78(2): 165-174.
- [36] Pramanik S, Saha D. The genetic influence in fluorosis[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 56: 157-162.
- [37] Escobar-García D, Mejía-Saavedra J, Jarquín-Yáñez L, et al. Collagenase 1A2 (COL1A2) gene A/C polymorphism in relation to severity of dental fluorosis[J]. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2016, 44(2): 162-168.
- [38] Sami E, Vichayanrat T, Satitvipawee P. Dental fluorosis and its relation to socioeconomic status, parents' knowledge and awareness among 12-year-old school children in Quetta, Pakistan[J]. *South-east Asian J Trop Med Public Health*, 2015, 46(2): 360-368.
- [39] Aguilar-Díaz FC, Irigoyen-Camacho ME, Borges-Yáñez SA. Evaluation of a fluorosis prevention educational program: a randomized field trial[J]. *J Clin Exp Dent*, 2018, 10(5): e469-e476.

(编辑 罗燕鸿,曾雄群)