

氟化物与骨健康：作用机制及剂量依赖性效应

刘怀珍^{1*}, 林虹杉^{2*}, 张俊颖¹, 陈切飞², 孟方瑶³, 于洪友^{2#}

¹大连大学医学院, 辽宁 大连

²大连大学口腔医学院, 辽宁 大连

³大连大学临床医学院, 辽宁 大连

收稿日期: 2025年4月21日; 录用日期: 2025年5月13日; 发布日期: 2025年5月21日

摘要

氟化物作为人体必需的微量元素能够促进成骨细胞的增殖、功能的增强及骨基质的矿化, 从而有助于骨密度的提高, 但过量氟化物摄入则可能对骨骼健康产生负面影响, 主要表现为骨骼结构异常。因此, 氟化物对骨骼的影响具有明显的剂量依赖性。已有研究表明, 氟化物通过多种细胞信号通路作用于成骨细胞, 其中, 钙感受器(CaSR)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在氟化物调控成骨细胞功能和骨形成过程中的作用尤为重要。本文综述了氟化物通过多种机制作用于成骨细胞, 探讨CaSR/MAPK信号通路在氟化物促进骨形成作用的研究进展及氟化物对成骨作用的剂量依赖性效应。通过本系统回顾氟化物的生物学作用, 为其在临床和公共卫生中的应用提供理论基础, 同时也为氟的安全摄入和骨健康的维护提供参考。

关键词

氟化物, 成骨细胞, CaSR/MAPK信号通路, 骨形成

Fluoride and Bone Health: Mechanisms and Its Dose-Dependent Effects

Huaizhen Liu^{1*}, Hongshan Lin^{2*}, Junying Zhang¹, Qiefei Chen², Fangyao Meng³, Hongyou Yu^{2#}

¹Medical College of Dalian University, Dalian Liaoning

²School of Dental Medicine, Dalian University, Dalian Liaoning

³Clinical Medical College of Dalian University, Dalian Liaoning

Received: Apr. 21st, 2025; accepted: May 13th, 2025; published: May 21st, 2025

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘怀珍, 林虹杉, 张俊颖, 陈切飞, 孟方瑶, 于洪友. 氟化物与骨健康: 作用机制及剂量依赖性效应[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 1226-1230. DOI: 10.12677/acm.2025.1551485

Abstract

Fluoride, an essential trace element for the human body, is beneficial to bone health when consumed in appropriate amounts. It can promote the proliferation of osteoblasts, enhance their function, and facilitate the mineralization of the bone matrix, thereby contributing to increased bone density. However, excessive fluoride intake may have compromised effects on bone health, mainly leading to the abnormalities of the bone structure. Therefore, the impact of fluoride on bones exhibits a clear dose-dependent manner. Previous studies have demonstrated that fluoride exerts its effects on osteoblasts through various cellular signaling pathways, among which the calcium-sensing receptor (CaSR) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways play particularly important roles in regulating osteoblast function and bone formation. This review summarizes the mechanisms by which fluoride influences osteoblasts, with a focus on the role of the CaSR/MAPK signaling pathway in promoting bone formation. Additionally, the dose-dependent effects of fluoride are discussed. By systematically reviewing the biological effects of fluoride, this study provides a theoretical foundation for its application in clinical and public health settings, while also offering guidance on safe fluoride intake and bone health maintenance.

Keywords

Fluoride, Osteoblasts, CaSR/MAPK Signaling Pathway, Bone Formation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

氟化物作为一种对骨骼健康具有重要影响的微量元素, 广泛存在于自然界中, 并被应用于临床和公共卫生领域, 尤其是在防治龋齿和增强骨密度方面。适量的氟化物对骨骼健康有着积极作用。研究表明, 氟化物能够通过多种机制促进成骨细胞的增殖、分化及骨基质的矿化, 从而提高骨密度, 增强骨的硬度和强度[1]。这种正面作用对于骨骼的健康维持和骨折预防具有潜在的积极效果。

成骨细胞是骨组织形成的关键细胞, 负责骨基质的合成和矿化过程。适量氟化物能够通过激活成骨细胞的功能, 增加成骨细胞的活性和骨基质的合成, 促进骨的矿化过程。因此, 氟化物在一定浓度下的摄入被认为有助于骨的形成和骨密度的提高[1] [2]。

然而, 氟化物对骨骼健康的影响并非单一的, 且具有明显的剂量依赖性。在低剂量时, 氟化物有助于促进骨密度的增加, 改善骨质; 但当浓度过高时, 可能导致骨硬化或骨质疏松等问题[1]。这一现象表明, 氟化物对成骨细胞的作用受到其浓度和暴露时间的高度依赖。

在氟化物作用于成骨细胞的机制方面, 研究发现, 钙感受器(CaSR)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路在氟化物调控成骨细胞增殖、分化和功能方面起着至关重要的作用。CaSR 作为钙稳态的主要调节因子, 通过感知细胞外钙浓度的变化, 激活 MAPK 信号通路, 从而调节骨形成过程[3] [4]。MAPK 信号通路中的 p38、JNK 和 ERK 等分子在氟化物调控成骨细胞增殖和骨基质合成中起着核心作用, 这些信号通路的激活能够促进骨的正常形成[3]。

因此, 本综述将重点探讨氟化物对成骨细胞的影响, 尤其是氟化物通过 CaSR/MAPK 信号通路调节骨形成的机制, 并分析其剂量依赖性效应。通过对氟化物作用机制的系统回顾, 本文期望为氟化物在临

床和公共卫生中的合理应用提供理论依据, 同时为氟的安全摄入标准和骨健康的维护提供科学参考[5]。

2. 氟化物对成骨细胞的影响

2.1. 刺激成骨细胞增殖与成骨功能

适量的氟化物能够通过多种途径激活成骨细胞, 促进其增殖和分化。根据高洁等的研究发现, 氟化物通过钙感受器(CaSR)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路增强成骨细胞的活性[1]。CaSR 作为细胞外钙浓度的感应器, 能够对钙离子浓度的变化产生响应, 从而调节成骨细胞的增殖与分化[1]。进一步的研究表明, 氟化物通过激活 CaSR, 激活 MAPK 信号通路中的 p38、JNK 和 ERK 等分子, 这些分子在成骨细胞的增殖、分化以及骨基质合成过程中起着关键作用。具体机制上, 氟化物通过这些信号通路促进了成骨细胞中与骨生成相关的转录因子 RUNX2 的表达, 从而加速了骨基质的合成与矿化过程。因此, 在适量浓度下, 氟化物不仅能刺激成骨细胞的增殖, 还能增强其分化潜能, 最终促进骨组织的形成。

2.2. 增强骨基质合成与矿化

氟化物对骨基质的合成和矿化具有显著的促进作用。根据吕利军等(2023)的研究, 氟化物通过增强碱性磷酸酶(ALP)活性和调节细胞内钙离子浓度, 促进骨盐沉积和骨基质的矿化。氟化物的作用与 CaSR/MAPK 信号通路密切相关, 氟化物通过这一信号通路加速了成骨细胞向矿化成熟细胞的转化, 增强了骨基质的矿化能力[1][3]。这一机制表明, 适量的氟化物可以通过促进骨基质的合成与矿化来提高骨的质量和密度。氟化物的矿化作用在增强骨强度方面具有重要作用。

2.3. 氟化物对氧化应激和炎症反应的影响

尽管适量的氟化物有助于骨生成, 但过量氟化物摄入可能引发氧化应激和炎症反应, 这对成骨细胞和骨代谢产生负面影响。王俊东等指出, 氟化物通过激活 MAPK 信号通路中的 p38、JNK 和 ERK 等分子, 促进氧化应激和炎症反应[2]。研究发现, 氟化物能够通过这些信号通路引发细胞内活性氧(ROS)水平的升高, 导致成骨细胞的氧化损伤、DNA 损伤和细胞膜结构的破坏, 从而引发细胞凋亡。氧化应激和炎症反应不仅直接损伤成骨细胞, 还可能抑制骨基质的矿化, 降低骨的硬度和强度, 进而引发骨质疏松等问题。高剂量氟化物引起的氧化应激和炎症反应, 是骨质疏松及骨硬化等病理现象的重要机制[1]。

2.4. 氟化物的剂量依赖性效应

氟化物对成骨细胞的影响呈剂量依赖性, 低剂量氟化物能够促进骨密度的增加, 而高剂量氟化物则可能引发骨硬化或骨质疏松等负面影响。根据于永娜等的研究, 低浓度的氟化物通过激活 CaSR 和 MAPK 信号通路, 促进成骨细胞的增殖、分化和矿化, 从而增强骨密度和骨强度。然而, 在高浓度下, 氟化物可能抑制成骨细胞的分化, 并通过激活过度的氧化应激反应和炎症反应, 损伤成骨细胞, 抑制骨基质的矿化, 降低骨的硬度[6]。

3. 氟化物通过 CaSR/MAPK 信号通路调控成骨功能

3.1. CaSR 的作用

钙敏感受体(CaSR)在骨代谢中发挥着至关重要的作用, 氟化物通过刺激 CaSR, 改变骨细胞的钙稳态。高洁等研究表明, 氟化物显著提高了 CaSR 在成骨细胞中的 mRNA 和蛋白表达。CaSR 的激活不仅影响

钙离子的吸收和排泄, 还调节成骨细胞中的多条信号通路, 其中包括 MAPK 信号通路。通过这种机制, 氟化物能够促进成骨细胞的增殖和骨基质的合成, 为骨形成提供支持[1]。

3.2. MAPK 信号通路的作用

MAPK 信号通路在成骨细胞中同样扮演着重要角色。氟化物通过调节 MAPK 通路的不同成员, 增强成骨功能。具体来说, Hai-Jun Zhang 等讨论了 ERK、JNK 和 p38 MAPK 在骨代谢中的重要作用, 指出这些通路的激活能够增强成骨细胞的增殖与分化。在氟化物的作用下, ERK1/2 的激活促进了成骨细胞的增殖, p38 MAPK 则在氧化应激和骨基质合成中起着关键作用。

尤其在骨质疏松和氟骨症等病理状态下, 氟化物通过增强这些信号通路的活性, 调控成骨细胞的增殖和分化, 从而促进骨基质的矿化。然而, 过量的氟化物可能通过过度激活这些信号通路, 导致成骨细胞的功能障碍和骨密度的异常变化[7]。

3.3. CaSR/MAPK 信号通路的相互作用

氟化物通过 CaSR 和 MAPK 信号通路的联合作用, 调节成骨细胞的多个功能。高洁发现氟化物刺激 CaSR 后, CaSR 激活启动下游反应: 氟化物充当激动剂刺激 CaSR, 使其 mRNA 和蛋白表达改变。CaSR 与 G 蛋白结合, 促使 G 蛋白作用于 PLC 和 PIP2, 水解产生 IP3 和 DAG。IP3 与受体结合, 促使钙库释放 Ca^{2+} , 提升细胞内 Ca^{2+} 浓度, 为后续反应提供信号基础, 同时刺激 PKC、Gq/11/14 等因子表达, 参与成骨细胞功能调节。CaSR 激活引发的系列变化中, PKC 被激活, 进而激活 RAS。虽然氟对 RAS 的 mRNA 和蛋白表达影响不同, 低剂量氟刺激 mRNA 表达, 而各浓度氟均抑制蛋白表达, 但激活的 RAS 会触发 MAPK 信号传导, 成为 CaSR 与 MAPK 通路间的关键连接点[1], MAPK 信号通路被激活, 进而促进 RUNX2 的表达, 增强成骨细胞的分化和骨基质的合成。RUNX2 作为成骨细胞的特异性转录因子, 氟化物通过增加 RUNX2 的表达, 促进成骨细胞的分化与骨基质的合成[1]。此外, 氟化物的暴露还改变成骨细胞的钙稳态和氧化还原状态, 这进一步验证氟化物在骨健康中的双重作用——低浓度氟化物促进骨密度的提高, 而高浓度则可能抑制骨矿化并诱发骨质疏松[2] [8]。

4. 氟化物的其他生物学效应

氟化物作用于成骨细胞时, 会干扰细胞内的钙稳态。CaSR 在氟化物刺激下被激活, 引发一系列反应, 导致细胞内钙离子浓度改变[1]。这种钙稳态的失衡不仅影响成骨细胞的正常功能, 还会通过血液循环和细胞间信号传导, 影响其他系统细胞内的钙水平。

在神经系统中, 钙稳态失衡会干扰神经递质的释放和神经信号的传导, 影响神经发育和认知功能。氟化物的影响同样具有剂量依赖性。低浓度的氟化物可能对神经发育有一定的促进作用, 尤其在骨骼系统的正常发育过程中起着重要作用。然而, 过量的氟化物暴露会对认知功能产生负面影响, 尤其是在儿童时期, 可能导致学习能力下降和智力水平受损。另一方面, 氟化物也可能通过激活 p38 MAPK 信号通路引发神经炎症反应, 这一过程虽然在一定程度上可能增强机体的应激反应, 但过度的神经炎症也可能加剧神经系统的损伤和退行性疾病的发生[5]。

在免疫系统中, 王俊东指出, 适量的氟化物能够促进免疫系统的正常功能, 但长期或高浓度的氟暴露可能导致免疫系统的过度反应, 进而引发慢性低度炎症反应[2]。

在内分泌系统中, 氟化物的作用同样是多面的。钙稳态的变化会影响激素的合成、分泌和调节。适量的氟化物有助于维持钙稳态, 对骨骼的代谢和发育产生积极作用, 但长期高剂量暴露则可能影响甲状腺激素的合成与分泌, 从而对甲状腺功能产生抑制作用[2]。

5. 结论

氟化物对成骨细胞的作用具有剂量依赖性, 适量氟化物通过 CaSR/MAPK 信号通路促进成骨细胞的增殖和骨基质矿化, 有助于骨密度增加。然而, 过量氟化物摄入会导致骨硬化和骨质疏松等问题。因此, 合理控制氟化物的摄入量对骨健康至关重要, 未来的研究应进一步深入探讨氟化物对骨代谢的具体机制, 以指导氟化物的临床应用。

基金项目

大连大学大学生创新创业训练计划项目 - 创新训练项目, 项目编号: 202411258017。

参考文献

- [1] 高洁. CASR/MAPK 信号通路在氟骨症发病机制中的作用探讨[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [2] 王俊东, 孙子龙. 氟的毒理学研究[J]. 山西农业大学学报(自然科学版), 2018, 38(6): 1-7+77.
- [3] 吕利军. 骨不连大鼠模型的建立及 TGF- β 1/Smad 和 ERK/MAPK 信号通路对骨不连作用机制的初步探究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2024.
- [4] Ma, Y. and Nicolet, J. (2023) Specificity Models in MAPK Cascade Signaling. *FEBS Open Bio*, **13**, 1177-1192. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13619>
- [5] Shi, Z.W., Zhu, L., Song, Z.R., Liu, T.J. and Hao, D.J. (2023) Roles of p38 MAPK Signalling in Intervertebral Disc Degeneration. *Cell Proliferation*, **56**, e13438.
- [6] 于永娜, 张岱尊, 肖文林, 康鹏. 不同浓度氟化物对氟牙症釉质的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2015, 25(6): 375-377.
- [7] Zhang, H., Liao, H., Bai, D., Wang, Z. and Xie, X. (2021) MAPK/ERK Signaling Pathway: A Potential Target for the Treatment of Intervertebral Disc Degeneration. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **143**, Article ID: 112170. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112170>
- [8] 刁宗礼, 韩雪, 刘文虎. 钙代谢调控机制研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2017, 43(5): 63-67.