

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.09

◆ 论著 ◆

# 电针足三里治疗对尼古丁暴露大鼠子代生长肺功能及HPA轴的影响

刘兆敏<sup>1</sup>, 唐琴<sup>1</sup>, 袁林<sup>2</sup>, 张生玉<sup>3</sup>, 彭芬<sup>4</sup>

(湖北民族大学附属民大医院, 1. 新生儿科; 2. 风湿性疾病发生与干预湖北省重点实验室; 3. 康复医学科; 4. 湖北省恩施华龙总医院新生儿科, 湖北 恩施 445000)

**【摘要】目的:**通过建立孕期大鼠尼古丁暴露模型,并在孕期进行电针足三里治疗,观察围产期子代宫内生长迟缓(IUGR)、新生大鼠肺脏发育的变化以及血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮(CORT)的改变,探讨尼古丁暴露所致发育不良的可能机制。**方法:**将120只雌性孕期SD大鼠随机分为空白对照组、模型组和电针组,每组各40只。模型组和电针组从孕期第6天至分娩前给予呼吸道静式染毒,对照组大鼠同时放置于染毒箱内,但不进行染毒处理。造模当日电针组大鼠经束缚后进行电针足三里治疗,模型组与对照组大鼠仅进行束缚,不做任何治疗。所有大鼠均自然分娩,收集各组大鼠分娩新生鼠数量和体重,计算IUGR的发生率。经21d哺乳后,采用动物肺功能分析系统对三组新生鼠肺功能进行测定和比较,并对孕期尼古丁摄入量与新生鼠体重、肺指数的相关性进行分析。**结果:**分娩后,空白对照组雌鼠分娩新生鼠7~10只,平均(8.78±1.25)只;模型组雌鼠分娩新生鼠4~8只,平均(6.71±0.95)只;电针组雌鼠分娩新生鼠6~9只,平均(7.96±1.25)只,组间比较雌鼠分娩新生鼠数量差异有统计学意义( $P<0.05$ )。其中,模型组雌鼠分娩新生鼠数量相比电针组、空白对照组均降低( $P<0.05$ ),电针组相比对照组降低( $P<0.05$ ),但各组新生鼠雌雄分布差异无统计学意义( $P>0.05$ )。体重方面,空白对照组新生小鼠体重5.8~9.0g,平均体重(7.33±1.14)g,模型组新生小鼠体重3.4~8.3g,平均体重(6.34±1.58)g,IUGR 25例,发生率为26.60%,电针组新生小鼠体重4.5~8.6g,平均体重(7.09±1.25)g,IUGR 20例,发生率为8.97%。组间比较,三组新生鼠体重差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中模型组新生鼠体重与电针组、空白对照组相比均降低( $P<0.05$ ),IUGR发生率相比电针组提高( $P<0.05$ )。而电针组与空白对照组在新生鼠体重方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。三组新生鼠分娩21d后,PIF、PEF、MV以及肺指数比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );模型组、电针组PIF、PEF、MV以及肺指数相比空白对照组均降低,电针组PIF、PEF、MV以及肺指数相比模型组增高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。经Pearson相关性分析显示,模型组、电针组新生鼠出生体重与肺指数均呈正相关( $P<0.05$ )。治疗后,三组大鼠间的血浆ACTH、CORT水平差异有统计学意义( $P<0.05$ );模型组、电针组大鼠血浆ACTH、CORT水平明显高于空白对照组( $P<0.05$ );电针组大鼠血浆ACTH、CORT水平明显低于模型组( $P<0.05$ )。**结论:**对尼古丁暴露孕期大鼠给予电针足三里治疗可有效降低新生鼠IUGR的发生率,且有利于改善新生鼠的肺功能。

**【关键词】**尼古丁;电针;足三里;子代大鼠;宫内生长受限;肺功能

**【中图分类号】**R245;R332 **【文献标志码】**A

## Effects of electroacupuncture zusanli therapy on lung function and HPA axis of children of nicotine-exposed rats

LIU Zhao-min<sup>1</sup>, TANG Qin<sup>1</sup>, YUAN Lin<sup>2</sup>, ZHANG Sheng-yu<sup>3</sup>, PENG Fen<sup>4</sup>

(1. Department of Neonatology; 2. Occurrence and Intervention of Rheumatic Diseases in the Key Laboratory of Hubei Province; 3. Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Minda Hospital of Hubei University for Nationalities; 4. Department of Neonatology, Hubei Enshi Hualong General Hospital, En'shi 445000, Hubei, China)

**【Abstract】Objective:** Though establishing the rat model of nicotine exposure during pregnancy, and cupping ST36 therapy during pregnancy, observe the perinatal children Intrauterine Growth Retardation (IUGR) and the change of lung development and plasma Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticocorticosterone (CORT) in the newborn rat, explore the improvement of nicotine exposure caused by the method of prevention and cure of neonatal dysplasia. **Methods:** 120 pregnant female DS rats were randomly divided into blank control group, model group and electroacupuncture group, 40 cases in each group. The model group and the electroacupuncture group were given respiratory static infection, while the rats in the control group were placed in the contaminated box at the same

基金项目: 湖北省教育厅科研课题(D20171901)

作者简介: 刘兆敏(1972-),女,硕士,主治医师。E-mail:yunxin5369@163.com

通讯作者: 彭芬。E-mail:814321338@qq.com

time, but not treated. On the day of moulding, the rats in the electroacupuncture group were treated with ST36 electroacupuncture after being bound, while the rats in the model group and the control group were only bound without any treatment. All rats gave birth naturally, and the number and weight of newborn rats in each group were collected to calculate the incidence of IUGR. After 21 days of lactation, the lung function of the three groups was measured and compared by the animal lung function analysis system, and the correlation between nicotine intake during pregnancy and neonatal rats' body weight and lung index was analyzed. **Results:** After childbirth, females in blank control group gave birth to new mice 7 ~ 10, the average was  $(8.78 \pm 1.25)$ , female in model group gave birth to new mice 4 ~ 8, the average was  $(6.71 \pm 0.95)$ , the curative group of female gave birth to new mice 6 ~ 9, the average was  $(7.96 \pm 1.25)$ , compared the difference of female labor number of newborn mice between groups had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The number of newborn rats in the model group was lower than that in the electroacupuncture group and the blank control group ( $P < 0.05$ ), and that in the electroacupuncture group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), but there was no statistically significant difference in the distribution of male and female newborn mice in each group ( $P > 0.05$ ). In terms of body weight, newborn mice in the blank control group weighed was 5.8 ~ 9.0 g, with an average body weight of  $7.33 \pm 1.14$  g, newborn mice in the model group weighed 3.4 ~ 8.3 g, with an average body weight of  $6.34 \pm 1.58$  g, and with 25 cases of IUGR, the incidence of 26.60%, newborn mice in the electroacupuncture group weighed 4.5 ~ 8.6 g, the average body weight was  $7.09 \pm 1.25$  g, and with 20 cases of IUGR, the incidence of 8.97%, there was significant difference in body weight among the three groups ( $P < 0.05$ ). The weight of neonatal mice in the model group was significantly lower than that in the electroacupuncture group and the blank control group ( $P < 0.05$ ), and the incidence of IUGR was significantly higher than that in the electroacupuncture group ( $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference between the electroacupuncture group and the blank control group in the weight of newborn mice ( $P > 0.05$ ). 21 days after delivery, the differences in PIF, PEF, MV and lung index in neonatal rats between the groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). PIF, PEF, MV and lung index of the model group and the electroacupuncture group were all decreased than those in the blank control group, while PIF, PEF, MV and lung index of the electroacupuncture group were all increased than those in the model group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between birth weight and lung index in the model group and the electroacupuncture group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the differences in plasma ACTH and CORT levels between the three groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The plasma ACTH and CORT levels of rats in the model group and electroacupuncture group were significantly higher than those in the blank control group ( $P < 0.05$ ). Plasma levels of ACTH and CORT in the electroacupuncture group were significantly lower than those in the model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The incidence of IUGR in newborn mice can be effectively reduced by zusanli electroacupuncture in pregnant rats exposed to nicotine, and the lung function of newborn mice can be improved.

**[Key words]** Nicotine; Electric acupuncture; St 36; Offspring rats; Intrauterine growth restriction; Lung function

孕期接触含有尼古丁成分的烟草烟雾是导致围产期不良后果的主要原因之一,其中包含死胎、宫内生长发育受限和低体重等。近年来,临床研究<sup>[1-2]</sup>表明,子代的早期的肺功能水平受孕期影响较大,且受尼古丁暴露的胎儿在成年后其病发哮喘的风险可大大的增加。目前,临床普遍认为尼古丁主要通过过氧化物酶体增殖剂激活受体- $\gamma$ 亚型、 $\beta$ -连环蛋白等影响子代肺功能,因此孕期治疗大多采用糖皮质激素、维生素 C 等对症治疗<sup>[3]</sup>。然而,近年的临床观察发现,上述治疗不仅存在较大的不良反应,临床有效率也不尽人意,仅为 60% ~ 70%<sup>[4]</sup>。电针作为祖国传统医学理论基础上的新型治疗手段,在改善如慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等肺疾病患者肺功能方面取得了显著的效果。有研究<sup>[5]</sup>表明,通过电针可调节对肺部发育成熟有至关重要作用的下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA),从而起到改善慢性肺部症状的作用。鉴于此,本研究拟通过对尼古丁暴露孕期大鼠进行足三里电针治疗,观察其对 IUGR 发生率以及肺功能的影响,同时对 HPAA 相关血浆指标进行收集和比较,旨在为探索影响机制,并未临床早期干预

减少围产期不良后果提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 SD 雌性大鼠 120 只,体重 180 ~ 200 g; 雄性大鼠 40 只,体重 180 ~ 210 g,均由武汉大学动物实验中心提供[许可证号:SYXK(鄂)2019-0004]。所有大鼠均置于武汉大学动物实验中心分笼饲养,3 只一笼,保持室温( $24 \pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,湿度( $55 \pm 5$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,按照大鼠节律设置昼夜交替,日间为夜,夜间为昼。入组后将雌性大鼠编号并适应性喂养 1 周,随机分为空白对照组(40 只)、模型组(40 只)和电针组(40 只),其中空白组和模型组 40 只大鼠分别分为 T2 空白/模型组(10 只)、T8 空白/模型组(10 只)和 T12 空白/模型组(20 只)。

### 1.2 方法

1.2.1 模型制备 适应性喂养 1 周后按照雌性雄性 3:1 的比例进行合笼交配,每日 8:00 ~ 9:00 采用阴道涂片观察精液残留,以阳性作为孕期起始日。模型组和电针组大鼠于孕第 6 天开始进行尼古丁暴露造模,造模方法<sup>[6]</sup>:选用某卷烟厂生产的过滤嘴

香烟, (焦油量 11 mg/支, CO 含量 12 mg/支, 烟碱含量 1.0 mg/支)。采用呼吸道静式染毒, 将香烟置于小型艾灸盒中点燃放入染毒箱, 燃尽后更换, 持续香烟烟雾环境 2 h/次, 1 次/d。对照组大鼠放置于染毒箱内 2 h, 但不进行染毒处理。

1.2.2 电针治疗 电针组于造模当日开始给予足三里电针治疗, 取穴方法参照《实验针灸学》中的定位标准<sup>[7]</sup>, 即大鼠后肢膝关节后外侧, 腓骨小头下约 5 mm 处, 采用半寸针灸针 (华佗牌, 规格 0.18 × 13 mm) 针刺约 3 ~ 4 mm, 并于足三里下方 2 mm 处针刺约 2 mm。将电针仪 (上海华谊 BT701-1B 型) 连接针柄, 正极连接足三里穴, 负极连接足三里下方穴, 频率 2 Hz/15 Hz, 强度 1 mA, 治疗时间 15 min, 根据大鼠节律, 治疗时间均为 19:00 ~ 20:00。

1.2.3 指标检测 (1) 血浆检测: 对照组和造模组大鼠分别于造模 2 周和 8 周处死 T2、T8 组大鼠, 抽取腹主动脉血, 分离血浆, 存储于 -80 °C 中备用。尼古丁含量检测方法: 取 500 μL 血浆与 100 μL 尼古丁内标液混合, 加与尼古丁内标液等量 NaOH 进行碱化, 离心后加入 2.5 mL 等比例二氯甲烷-乙烷混合液进行萃取, 离心后取有机层至含 10 μL 病醋酸的新管后再次离心处理, 取有机层氮流烘干, 加入 100 μL 乙烷混合后取 2 μL 进行 GC-MS/MS 检测。血浆 ACTH、CORT 检测按照试剂盒说明书方法, 采用酶联免疫法进行检测, 试剂盒由阿拉丁试剂公司提供。(2) 对照组和造模组中 T12 组和点阵组大鼠均自然分娩, 收集各组大鼠分娩后 12 h 内新生鼠数量和体重, 以体重小于对照组分娩新生鼠平均体 2 个标准差为 IUGR 标准, 计算 IUGR 的发生率。经 21 d 哺乳后称取新生鼠体重, 采用动物肺功能分析系统对三组新生鼠呼气峰值 (peak expiratory flow, PEF)、吸气峰流速 (peak inspiratory flow, PIF)、每分通气量 (minute ventilation, MV) 肺功能进行测定。测定完成后腹主动脉放血至大鼠静止后迅速固定, 开胸, 分离肺脏, 剔除气管和血液, 称取肺湿重, 按照肺指数 = 肺湿重 (mg)/体重 (g) × 100% 计算肺指数。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 对数据进行处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间均数比较采用单因素方差分析及 LSD-*t* 检验。计数资料以 [*n*(%)] 表示, 行  $\chi^2$  检验。模型组、电针组大鼠出生体重与肺指数的相关性分析采用 Pearson 相关性分析法。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 造模情况比较

对照组大鼠在造模 2 周和 8 周时均未在血浆中

检出尼古丁含量, 造模组造模 2 周和 8 周后分别死亡 2 例和 3 例, 血浆尼古丁含量分别为 (987.65 ± 90.87) ng/mL、(3051.32 ± 248.67) ng/mL, 差异比较, 有统计学意义 (*t* = 20.776, *P* < 0.01)。

### 2.2 三组大鼠分娩后新生鼠数量及体重比较

至分娩时, 空白组 T12 组 20 只大鼠存活 16 只, 模型组 T12 组 20 只大鼠存活 14 只, 电针组 40 只大鼠存活 28 只, 三组大鼠死亡率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.752, P = 0.687$ )。分娩后, 空白对照组雌鼠分娩新生鼠 7 ~ 10 只, 平均 (8.78 ± 1.25) 只, 模型组雌鼠分娩新生鼠 4 ~ 8 只, 平均 (6.72 ± 0.95) 只, 电针组雌鼠分娩新生鼠 6 ~ 9 只, 平均 (7.09 ± 1.25) 只, 组间比较雌鼠分娩新生鼠数量差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 其中模型组雌鼠分娩新生鼠数量相比电针组、空白对照组均降低 (*P* < 0.05), 电针组相比对照组降低 (*P* < 0.05), 但各组新生鼠雌雄分布差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。分娩后, 空白对照组新生小鼠体重 5.8 ~ 9.0 g, 平均体重 (7.33 ± 1.14) g, 模型组新生小鼠体重 3.4 ~ 8.3 g, 平均体重 (6.34 ± 1.58) g, IUGR 25 例, 发生率为 26.60%; 电针组新生小鼠体重 4.5 ~ 8.6 g, 平均体重 (7.09 ± 1.25) g, IUGR 20 例, 发生率为 8.97%。组间比较, 三组新生鼠体重差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 其中模型组新生鼠体重与电针组、空白对照组相比均降低 (*P* < 0.05), IUGR 发生率相比电针组提高 (*P* < 0.05)。而电针组与空白对照组在新生鼠体重方面比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 三组大鼠分娩后新生鼠数量及体重比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	新生鼠例数	分娩数量(只)			体重(g)	IUGR
		雄性	雌性	单只分娩数		
空白对照组(n=16)	141	85	56	8.81±1.25	7.33±1.14	0(0)
模型组(n=14)	94	52	42	6.71±0.95*	6.34±1.58*	25(26.60)
电针组(n=28)	223	127	96	7.96±1.02**#	7.09±1.25*	20(8.97)
$\chi^2/F$ 值		0.654		(14.415)	(11.608)	45.387
<i>P</i> 值		0.721		<0.01	<0.01	<0.01

注: 除单只分娩数外, 样本量均为新生鼠数。\* *P* < 0.05, 与空白对照组相比; #*P* < 0.05, 与模型组相比。

### 2.3 三组新生鼠肺功能比较

三组新生鼠分娩 21 d 后, PIF、PEF、MV 以及肺指数比较, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 模型组、电针组 PIF、PEF、MV 以及肺指数相比, 空白对照组均降低, 电针组 PIF、PEF、MV 以及肺指数相比模型组增高, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

### 2.4 模型组、电针组新生鼠出生体重与肺指数的相关性分析

经 Pearson 相关性分析显示, 模型组、电针组新生鼠出生体重与肺指数均呈正相关 (*P* < 0.05)。见

表3。

表2 三组新生鼠肺功能比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mL/s}$ )

组别	PIF	PEF	MV	肺指数
空白对照组 ( $n=141$ )	3.42 ± 0.12	2.93 ± 0.15	35.27 ± 2.33	1.08 ± 0.25
模型组 ( $n=94$ )	2.35 ± 0.17*	2.32 ± 0.21*	26.31 ± 2.72*	0.97 ± 0.13*
电针组 ( $n=223$ )	3.08 ± 0.15**	2.74 ± 0.20**	31.56 ± 2.58**	1.02 ± 0.18**
F值	1535.40	300.678	352.206	9.239
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

\*  $P < 0.05$ , 与空白对照组相比; #  $P < 0.05$ , 表示与模型组相比。

表3 相关数据及结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	体重(g)	肺指数	相关系数 $r$ 值	P值
模型组 ( $n=94$ )	6.72 ± 0.95	0.97 ± 0.13	0.415	0.001
电针组 ( $n=223$ )	7.95 ± 1.02	1.02 ± 0.18	0.327	0.004

## 2.5 各组大鼠血浆 ACTH、CORT 水平比较

治疗后,三组大鼠间的血浆 ACTH、CORT 水平比较,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );模型组、电针组大鼠血浆 ACTH、CORT 水平明显高于空白对照组 ( $P < 0.05$ );电针组大鼠血浆 ACTH、CORT 水平明显低于模型组 ( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 各组大鼠血浆 ACTH、CORT 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )

组别	ACTH	CORT
空白对照组 ( $n=141$ )	408.47 ± 55.21	175.32 ± 10.96
模型组 ( $n=94$ )	573.13 ± 40.29*	209.74 ± 15.96*
电针组 ( $n=223$ )	467.33 ± 60.22**	194.54 ± 9.63#
F值	237.89	85.475
P值	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与空白对照组相比; #  $P < 0.05$ , 与模型组相比。

## 3 讨论

孕期接触烟草烟雾被认为是导致早产、低体重出生、子宫生长受限与围产儿死亡等不良后果的重要危险因素之一<sup>[8]</sup>。近年来,有学者对吸烟妇女进行调查显示,在世界范围内的187个国家,15岁以上女性吸烟人数在近20年内下降约4%。然而,也有少数国家或地区吸烟妇女0.5%~2.6%,而在大多数发达国家已超过10%<sup>[9]</sup>。在美国,育龄妇女吸烟率可达17.3%,若计划外怀孕则意味着在确诊怀孕前的早期一直暴露在尼古丁中<sup>[10-12]</sup>,而对于这类长期吸烟女性来说,戒烟并不是即刻可以实现的,有学者研究发现,在怀孕的前三个月,只有约26.6%的人可以完全戒烟,而这一结果大多受年龄、受教育程度影响较大<sup>[13-15]</sup>。加拿大的一项研究表明,只有13%的人从确定怀孕到出生绝对戒烟,而高达70%的吸烟持续到新生儿出生<sup>[16]</sup>。在我国并无相关孕期吸烟的调查报告,其原因主要在于无法确认受访者回答的真实性,大部分妇女鉴于对吸烟不良影响的充分认知而否认吸烟或减少吸烟。除妊娠妇女自身吸烟外,处于二手烟环境中也是影响胎儿的不良因素之一<sup>[17-19]</sup>。有研究表明,主动吸烟和被动接触

烟草烟雾与低体重出生以及IUGR有关。有学者对台湾地区孕期妇女及新生儿进行前瞻性调查显示,无尼古丁暴露的妊娠妇女其新生儿体重明显高于吸烟妊娠妇女和尼古丁暴露妇女,充分证实了尼古丁暴露的危害。在我国虽然已有明确的规定公共场所禁止吸烟,但执行效果差强人意,孕期妇女无法得到有效的庇护。鉴于此,积极有效的防治措施成为本次研究的出发点,虽然近年有研究认为通过糖皮质激素或维生素C口服治疗可一定程度上降低不良妊娠结局的风险,但也同时存在药物不良反应,因此并不能作为常规治疗手段。针刺作为中医治疗中安全、有效的治疗手段,具有防治的双重功效。足三里属于机体强壮穴,属足阳明胃经。中医理论认为脾胃乃后天生化之源,胃腑受纳腐熟水谷,是精微物质生成的重要场所,因此胃腑功能的正常是保证机体抵御邪气之正气的重要基础,作为胃的下合穴,针刺足三里可有效生发胃气,为维护胃腑功能起到一定的辅助作用<sup>[20-21]</sup>。临床研究<sup>[22-24]</sup>表明,针刺足三里对于治疗肺部疾病有显著的效果,这也是本研究以足三里作为针刺穴位的理论依据。

本研究以呼吸道静式染毒法<sup>[6]</sup>作为造模方法,模拟妊娠期尼古丁暴露下吸入尼古丁的含量,通过对造模后2周和8周进行血浆尼古丁检测结果显示,空白组大鼠均未检出尼古丁含量,而造模组大鼠尼古丁含量则随造模时间的延长而明显增加,由此表明该造模方法有效。分娩后的结果显示未经治疗的模型组大鼠新生鼠体重相比空白组明显降低,其中IUGR的发生率可达26.60%,与相关研究所述直接影响胎儿生长发育的结论一致<sup>[25]</sup>。正常情况下,雌鼠每次分娩小鼠约8只,本次研究空白对照组雌鼠分娩新生鼠7~10只,而模型组仅4~8只,平均分娩新生小鼠数量明显减少,由此笔者认为在胚胎发育早期,尼古丁暴露可对胚胎存活率造成影响,在人类妊娠过程中则可表现为先兆性流产、胎死等。在临床相关调查中也证实了这一现象,吸烟作为不良习惯是导致妊娠妇女流产的主要危险因素<sup>[26]</sup>。在模型组基础上,本研究观察了尼古丁暴露同时采用电针足三里治疗后新生鼠的分娩量、体重、IUGR发生率以及肺功能情况,结果显示,经电针足三里治疗后尼古丁暴露大鼠新生鼠的数量和平均体重均明显高于未治疗的模型组大鼠新生鼠,其中电针组新生鼠体重基本趋于正常,由此可见电针足三里治疗对于改善妊娠期宫内生长发育有显著的效果,并且可以最大程度的减少妊娠早期尼古丁对胚胎存活率的影响。分娩后在无尼古丁暴露条件下正常喂养21d后对新生鼠进行肺功能检测发现,妊娠期尼古丁暴露的新生鼠PIF、PEF、MV及肺指数均低于空白对照组新生鼠,其中电针足三里治疗后的新生鼠

相比未治疗的新生鼠有明显优势,由此提示电针足三里在改善新生鼠分娩后的肺功能有积极的作用。根据对模型组、电针组新生鼠肺指数和出生时体重进行相关性分析显示,肺指数与出生体重呈正相关。

HPAAs 作为调节糖皮质激素的重要中枢神经系统,研究显示其调节产生的糖皮质激素受体可刺激肺泡上皮间质细胞,增加其表面活性。但若糖皮质激素过量则会抑制肺部的发育,这一临床特征在儿童哮喘或肺气肿中表现尤为突出<sup>[27]</sup>。ACTH、CORT 作为反应 HPAAs 的调控的主要指标,生理状态下,HPAAs 可依据下丘脑室旁核中间小细胞促垂体神经分泌的紧张度进行调节,并合成 CRH,从而促使垂体前叶释放 ACTH,进而增加 CORT 的分泌<sup>[28]</sup>。本研究结果显示,在尼古丁暴露后母体的血浆 ACTH、CORT 水平相比无尼古丁暴露大鼠有明显增高,结合上述 HPAAs 生理机制,ACTH、CORT 水平的增高提示 HPAAs 呈过度反应状态,可能诱发糖皮质激素过量分泌,而通过电针治疗后,其 ACTH、CORT 水平得以回调,则推测电针的作用机制可能与对 HPAAs 的调控有关。这一结论与临床其他疾病的机制研究结果较为一致。

综上所述,本研究认为对尼古丁暴露孕期大鼠给予电针足三里治疗可有效降低新生鼠 IUGR 的发生率,且有利于改善新生鼠的肺功能,而其机制与电针对 HPAAs 的调控有关。

### 参考文献

[1] Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 552-561.

[2] 沈菊芳, 钱隽, 金秋明. 胎儿宫内生长受限的相关因素分析[J]. *川北医学院学报*, 2015, 30(5): 608-610.

[3] Vanker A, Gie RP, Zar HJ. The association between environmental tobacco smoke exposure and childhood respiratory disease: a review[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(8): 661-673.

[4] Shorey-Kendrick LE, McEvoy CT, Ferguson B, et al. Vitamin C Prevents Offspring DNA Methylation Changes Associated with Maternal Smoking in Pregnancy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(6): 745-755.

[5] Dai J, Ji B, Zhao G, et al. Developmental Timing Determines the Protective Effect of Maternal Electroacupuncture on Perinatal Nicotine Exposure-Induced Offspring Lung Phenotype[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 20(3): 8030972.

[6] 何丽娟, 仲春雪, 张静, 等. 香烟烟雾暴露对雄性大鼠血浆尼古丁、可替宁的影响[J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(6): 594-599.

[7] 贾宁, 李瑞, 曹景焱, 等. 电针“足三里”“肾俞”穴对 T2DM 大鼠 GLUT2、GCK 的影响[J]. *世界中医药*, 2017, 12(5): 1114-1119.

[8] Tabb KM, Malinga T, Wang Y, et al. Prevalence and Correlates of Tobacco Smoking During the Perinatal Period Among Women Enrolled in a Midwestern WIC Program[J]. *Community Ment Health*

J, 2020, 56(4): 771-775.

[9] Lemola S, Gkiouleka A, Urfer-Maurer N, et al. Midwives' engagement in smoking- and alcohol-prevention in prenatal care before and after the introduction of practice guidelines in Switzerland: comparison of survey findings from 2008 and 2018[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020, 20(1): 31.

[10] Crume T. Tobacco Use During Pregnancy[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2019, 62(1): 128-141.

[11] Dias-Damé JL, Lindsay AC, Cesar JA. Smoking cessation during pregnancy: a population-based study[J]. *Rev Saude Publica*, 2018, DOI:10.11606/S1518-8787.2019053000619.

[12] Hoshiko S, Pearl M, Yang J, et al. Differences in Prenatal Tobacco Exposure Patterns among 13 Race/Ethnic Groups in California[J]. *Int J Environ Res Public Health*. 2019, 16(3): 458.

[13] Underner M, Pourrat O, Perriot J, et al. Smoking cessation and pregnancy[J]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 2017, 45(10): 552-557.

[14] Breunis LJ, Been JV, de Jong-Potjer L, et al. Incentives for smoking cessation during pregnancy: an ethical framework[J]. *Nicotine Tob Res*, 2019, DOI:10.1093/ntr/ntz231.

[15] Reeks R, Padmakumar G, Andrew B, et al. Barriers and enablers to implementation of antenatal smoking cessation guidelines in general practice[J]. *Aust J Prim Health*, 2019, 26(1): 81-87.

[16] Ediger K, Hasan SU, Synnes A, et al. Maternal smoking and neurodevelopmental outcomes in infants < 29 weeks gestation: a multi-center cohort study[J]. *J Perinatol*. 2019, 39(6): 791-799.

[17] 林玲, 陈江芸. 孕妇被动吸烟状况及其丈夫吸烟行为调查[J]. *医学与社会*, 2018, 31(3): 32-34.

[18] 施莉莉, 董艺蕾, 裴晟, 等. 上海市孕妇被动吸烟现状及其影响因素[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(2): 141-145.

[19] 王雅文, 沈忠周, 马帅, 等. 孕妇烟草暴露的影响因素分析[J]. *公共卫生与预防医学*, 2019, 30(2): 69-73.

[20] 刘灿, 周芝根, 李波, 等. 针刺足三里中枢作用机制研究概况[J]. *针灸推拿医学*, 2017, 15(3): 191-198.

[21] 苏育铃, 万文蓉. 从“针足阳明, 使经不传则愈”探讨足三里穴“既病防变”作用机制及临床应用[J]. *中医药通报*, 2019, 18(1): 29-30, 37.

[22] 单远莹, 郭俊华, 李光. 足三里穴位注射喘可治注射液联合常规治疗对肺肾气虚型慢性阻塞性肺疾病患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2019, 41(4): 799-803.

[23] 张敏, 杜朝晖, 王焱林. 电针足三里对脓毒症大鼠肺微血管内皮细胞的影响[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(5): 447-451.

[24] 郑云. 穴位贴敷联合足三里注射治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(3): 685-687.

[25] Dessi A, Corona L, Pintus R, et al. Exposure to tobacco smoke and low birth weight: from epidemiology to metabolomics[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2018, 15(8): 647-656.

[26] Abraham M, Alramadhan S, Iniguez C, et al. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170946.

[27] 郝敏, 林江涛. 糖皮质激素不敏感的分子机制研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(26): 2073-2075.

[28] 梁星辰, 孙岚, 王瑜, 等. 电针对慢性束缚应激抑郁模型大鼠不同时段血清 ACTH、CORT 表达的影响[J]. *世界中医药*, 2017, 12(9): 2151-2154, 2159.

(收稿日期: 2020-04-03)

学术编辑: 肖智)