松瘤提取物对青年学生精神压力所致自主神经平衡变化的影响

作者：Nobuyuki Yanagihara[1,2,*], Miyuki Takada[2], Haruna Ariyoshi[2], Noriaki Satoh[3], Takafumi Horishita[4], Hui Shao[5], Masato Tsutsui[6], Taizo Kita[7] and Kagaku Azuma[1]

1〒807-8555，福岡県北九州市産業医科大学医学部解剖学講座

2〒803-8511，福岡県北九州市九州栄養福祉大学食物栄養学部薬理学研究室

3〒807-8555，福岡県北九州市産業医科大学共同利用研究センター

4〒807-8555，福岡県北九州市産業医科大学医学部麻酔科

5〒651-0087，神戸市徳潤株式会社研究推進部

6〒903-0215，沖縄県西原市琉球大学医学部薬理学教室

7〒573-0101，大阪府枚方市摂南大学農学部食品科学･人間栄養学科

【摘要】

据报道，松瘤提取物松康泉（Sho-ko-sen）及其成分 SJ-2 对乙酰胆碱（一种生理促分泌素）诱导的牛肾上腺髓质细胞分泌儿茶酚胺有抑制作用。本研究旨在探讨松康泉对健康青年学生精神压力（内田－克雷佩林算术测验）诱导的自主神经活动的影响。本研究以重复 4 次、每次 15 min 的内田－克雷佩林算术测验作为一种急性应激，通过标准六角形雷达图对心率变异性功率谱进行分析来测量自主神经平衡。结果显示内田－克雷佩林算术测验导致安慰剂组受试者精神压力增加，表现为两个交感神经参数和一个副交感神经参数的升高，而松康泉组受试者的交感神经参数无明显变化，副交感神经参数有不同程度的变化。本研究通过自主神经平衡试验发现，内田－克雷佩林算术测验引起了安慰剂组学生交感神经和副交感神经活动的增加，而松康泉组受试者的交感神经活动得到了抑制。

【关键词】自主神经平衡，心率变异性，精神压力，松瘤提取物（松康泉；Sho-ko-sen）

1、介绍

油松或马尾松树皮增生形成的松瘤，又称松瘤，是治疗关节疼痛、风湿病、神经痛、痛经等疾病的有效中药[1]。前期研究显示，从松针油中分离得到的天然化合物α-蒎烯（α-pinene）具有抗肝癌细胞生长的作用[2]。此外，已有报道称松瘤提取物及其有效成分 SJ-2 对人工培养的牛肾上腺髓质细胞儿茶酚胺的合成与分泌具有抑制作用[3]。

大脑通常通过迷走神经调节心脏活动，故而迷走神经在心率变异性（HRV）中起重要作用[4]。已广泛开展的 HRV 功率谱分析通常分为低频(LF: 0.04～0.15Hz）和高频（HF: 0.15～0.4Hz)，它们与交感神经和副交感神经有关[5,6]。

Goto et al.(1999)[7]开发了一种改进的功率谱分析方法，是由六个选定参数（三个交感神经指数和三个副交感神经指数）组成的标准六边形雷达图。此前我们使用这种方法观察了更年期女性自主神经失调的症状[8]。在本研究中，我们研究了松康泉（Sho-ko-sen）对精神压力（内田－克雷佩林算术测验）引起的自主神经平衡变化的影响，发现松康泉（Sho-ko-sen）可以降低由内田－克雷佩林算术测验引起的健康青年学生交感神经参数的升高。

2、材料与方法

2.1 材料

松瘤提取物松康泉（Sho-ko-sen）是由日本株式会社德润（神户）提供。松瘤提取物（粉末，胶囊，275 mg/粒）是由松瘤（247.5 mg)、柳叶（16.5mg)、鳖甲（8.25mg）的提取物和玉米淀粉（2.75mg）组成。乳糖购自丸石制药有限公司（大阪，日本）。以乳糖 0.2 g 作为安慰剂。将松康泉（Sho-ko-sen）粉末（0.9 g）或乳糖溶解在 150 ml 水中制备溶液。

2.2 参与者

本研究的对象为 12 名健康的女大学生，年龄 20～22 岁，平均年龄（21.2±0.8）岁，无急慢性疾病，未服用任何药物。要求受试者在试验前 4 小时内只饮用水，不喝咖啡因饮料，如绿茶、咖啡、红茶。所有受试者在参加试验前通过口头或书面形式获取了研究相关的信息，并签署了知情同意书。本研究经九州营

养福祉大学伦理委员会批准。

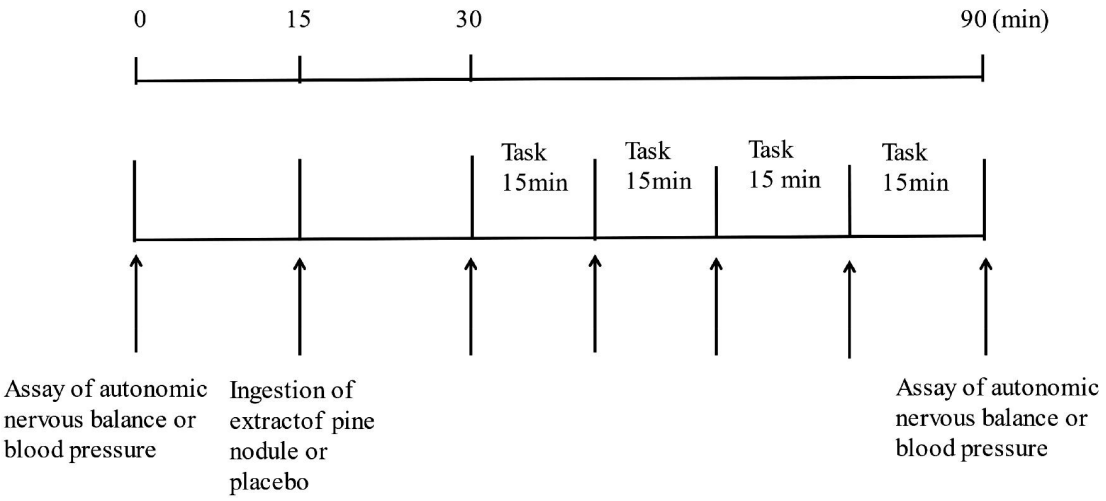
2.3 自主神经活动性测量

自主神经活动通过心率变异性（HRV）的功率谱分析进行测量[7,8]。在恒定呼吸频率（15 次/min）下，使用 Silmee TM Bar type Lite (TDK, 东京，日本）的心率传感器，在 14:30 至 16:30 时间范围内，记录每位受试者平卧位（sup） 60 秒和随后站立位（std）90 秒的 R-R 间隔信号。以非频谱和频谱分析值的六个参数作为HRV 分析的自主神经活动指标:（1）60 秒仰卧位平均 R-R 间隔[mRR (sup)]，表示仰卧休息时的心率；（2）HF/Total ratio，仰卧位高频功率与总功率的比值，作为副交感神经参数；（3）SDRR(Sup)，表示自主神经内在平衡调控能力；（4）[mRR(sup)- RRmin(std)]，mRR(sup）与随后站立位置的最小 R-R 间期 RRmin（std）之间的差值，反映站立刺激的瞬时刺激性反应水平；（5）mRR（sup-std），仰卧位和随后站立位的平均 R-R 间期之间的差值，反映对刺激或应激的平均兴奋性；（6）LF/Total(std)，站立位置时中低频功率与总功率的比值，反映相对交感神经活动。

2.4 过程

本研究采用随机对照研究设计，参与者被随机分为松康泉组 6 例[平均年龄（21.2±0.4）岁]和安慰剂组 6 例[平均年龄 (21.5±0.5）岁]。对受试者设盲，使她们不知道自己服用的是松康泉还是安慰剂。每次试验开始前 2 h，所有的参与者都要求禁食（可以喝水）。试验时间安排如图 1 所示。

本试验采用内田－克雷佩林算术测验（Nisseiken 公司，东京，日本）15 min 作为精神压力来源。在测量血压和上述自主神经平衡相关指标后，每位受试者取唾液 1～2 ml。此后，松康泉组和安慰剂组受试者分别服用添加了松康泉（Sho-ko-sen）粉末 0.9 g 或安慰剂（乳糖）0.2 g 的 150 ml 水溶液。两组均服用 15 min 后，所有受试者连续进行 4 次计算任务，每次 15 min。测试结束 1 分钟后，测量受试者血压、心率和自主神经平衡相关指标，并采集唾液 1～2ml。试验步骤详见图 1。



注：箭头所指的包括测量自主神经平衡和血压、受试者服用含松康泉（0.9 g）或乳糖（0.2 g）水溶液、进行内田－克雷佩林算术测验的时间点。

图 1 试验方案示意图

2.5 血压、心率测量方法

采用血压测量设备（OMRON HBP-9020, 日本，东京）测量受试者血压和心率。

2.6 唾液 α-淀粉酶活性测定

使用 Alpha 淀粉酶检测试剂盒（SOMA Bioscience, Wallingford, Oxon, UK）测定受试者唾液中的 α-淀粉酶活性。

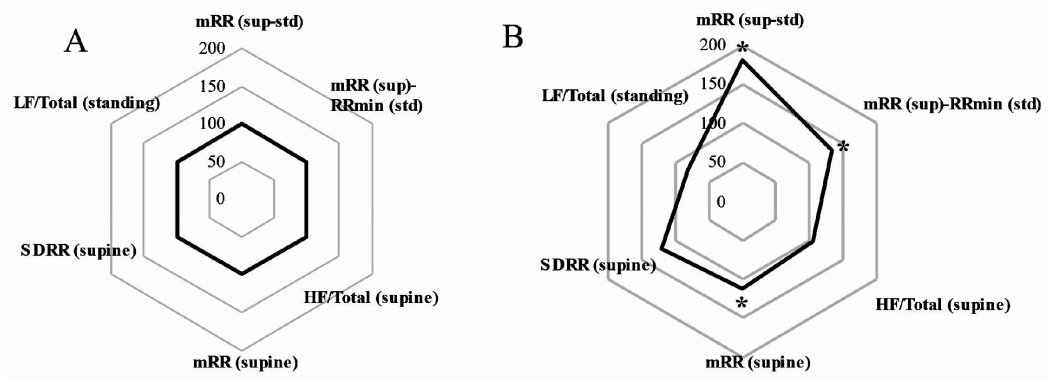
2.7 统计学分析

数据用均值±标准差表示。采用配对 t 检验对数据进行统计学处理。$P<0.05$ 具有统计学意义。使用 SPSS Statistics, Ver.27 (IBM）进行统计分析。

3. 结果

3.1 内田－克雷佩林算术测验对自主神经平衡的影响

我们研究了作为应激源的内田－克雷佩林算术测验对自主神经平衡的影响（图 1)。在安慰剂组中，内田－克雷佩林算术测验导致两个交感神经参数 mRR(sup)-RRmin(std）和 mRR(sup-std）以及一个副交感神经参数 mRR(sup）显著增加（图 2、表 1)。



注：本图为三个交感神经参数和三个副交感神经参数的六边形雷达图。自主神经活动在（A）和（B）进行内田－克雷佩林算术测验前后的测量方法见“方法”。数据以松康泉组(n=6)和安慰剂组(n=6)的均值±标准差表示。

图 2 内田－克雷佩林算术测验对安慰剂组受试者自主神经平衡的影响

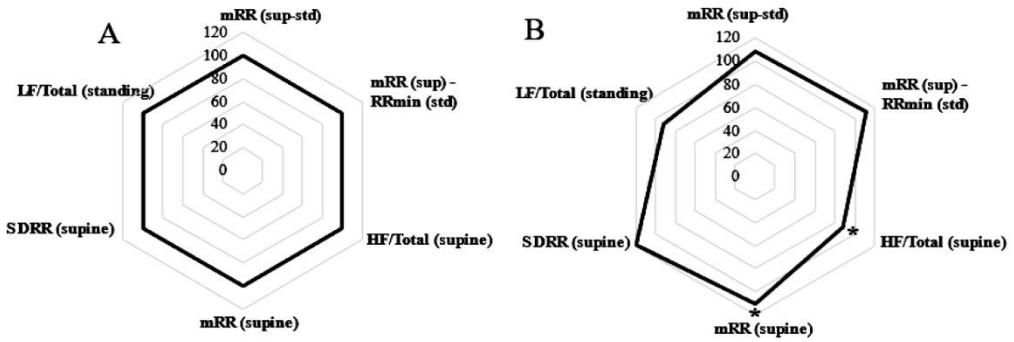
表 1 内田－克雷佩林算术测验对安慰剂组受试者自主神经活动平衡的影响

	Autonomic nervous balance					
	Sympathetic nervous activity			Parasympathetic nervous activity		
	LF/Total	mRR (sup-std)	mRR - RRmin	HF/Total	mRR(sup)	SDRR(sup)
Before (n=6)	0.585 ±0.066	92.2±8.2	213±15	0.733 ±0.041	850±54	58.5±9.3
After (n=6)	0.474 ±0.068	167±21*	282±19*	0.762 ±0.052	952±48*	70.8±10.1

注：安慰剂组受试者的自主神经活动按“方法”中所述进行测定。数据以安慰剂组（n = 6）的均值±标准差表示。*P<0.05，与内田－克雷佩林算术测验前的各项参数进行比较。

3.2 松康泉对自主神经平衡的影响

一方面，服用松康泉降低了内田－克雷佩林算术测验诱发的两种交感神经指数的增加。另一方面，服用松康泉组副交感神经参数表现出变化，即 MRR(Sup）的增加和 HF/Total ratio 的下降（图 3、表 2)。



注：在进行内田－克雷佩林算术测验前（A）后（B），自主神经活性按“方法”中所述测量，数据以松康泉组(n=6)的均值±标准差表示。

图 3 内田－克雷佩林算术测验对松康泉组受试者自主神经平衡的影响

表 2 内田－克雷佩林算术测验对松康泉组受试者自主神经活动平衡的影响

	Autonomic nervous balance					
	Sympathetic nervous activity			Parasympathetic nervous activity		
	LF/Total	mRR (sup-std)	mRR - RRmin	HF/Total	mRR(sup)	SDRR(sup)
Before (n=6)	0.737 ±0.053	202±82	286±22	0.799 ±0.043	851±36	55.8±4.2
After (n=6)	0.678 ±0.056	219±36	320±37	0.701 ±0.047*	942±49*	66.3±5.4

注：按“方法”部分所述测定松康泉组的自主神经活动。数据以松康泉组(n=6)的均值±标准差表示。

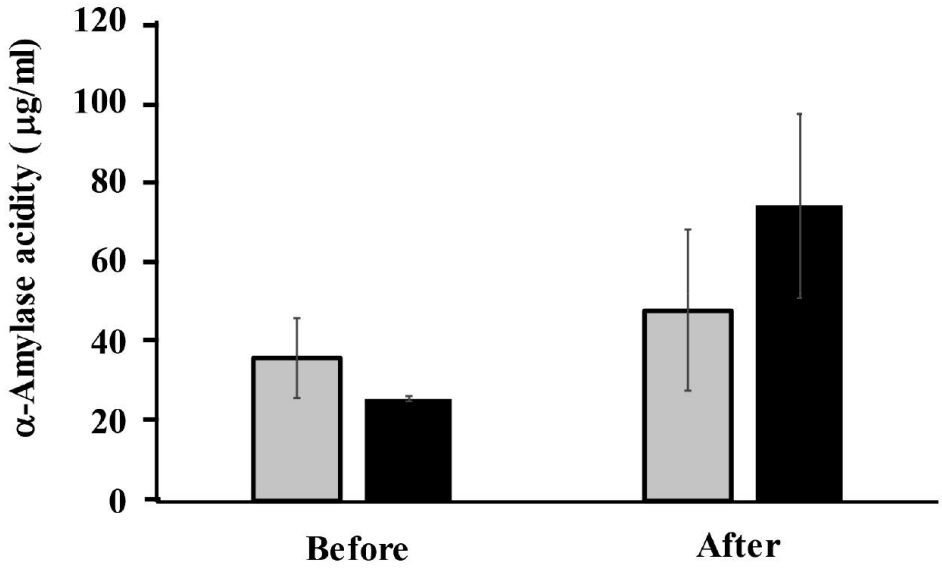
3.3 内田－克雷佩林算术测验对血压波动及唾液α-淀粉酶活性的影响

我们还研究了内田－克雷佩林算术测验对受试者血压波动和唾液α-淀粉酶活性的影响。在内田－克雷佩林算术测验后，安慰剂组和松康泉组受试者的收缩压和舒张压血压（表 3）和唾液α-淀粉酶活性（图 4）均无明显变化。

表 3 内田－克雷佩林算术测验对两组受试者血压的影响

	Systolic blood pressure (mmHg/dl)		Diastolic blood pressure (mmHg/dl)	
	Before	After	Before	After
Placebo	104 ± 2	106 ± 4	63 ± 3	63 ± 2
Pine nodule	101 ± 5	103 ± 3	63 ± 4	64 ± 2

注：健康青年学生受试者的收缩压和舒张压按“方法”中设备测定。数据用松康泉组(n=6)和安慰剂组(n=6)的均值±标准差表示。



注：在内田－克雷佩林算术测验前后，唾液α-淀粉酶活性按照“方法”中所述进行测量。数据用松康泉组(n=6)和安慰剂组(n=6)的均值±标准差表示。

图 4 内田－克雷佩林算术测验对两组受试者唾液α-淀粉酶活性的影响

4.讨论

4.1 内田－克雷佩林算术测验对自主神经平衡的影响

在本研究中，我们利用此前报道的 HRV 的功率谱分析[7,8]观察松康泉（Sho-ko-sen）对健康青年学生由精神压力（内田－克雷佩林算术测验）引起的自主神经平衡变化的影响。

本研究发现由内田－克雷佩林算术测验引起的精神压力增加了反映交感神经活动的指标 mRR(sup)- RRmin(std）和 mRR (sup-std)，分别表示站立引起的短暂性交感神经兴奋反应和交感神经平均兴奋性。以上结果表明精神压力增加了站立引起的交感神经活动，这与之前的报告是一致的，即内田－克雷佩林算术测验可以作为急性应激源[9]。

4.2 松康泉对内田－克雷佩林算术测验诱导的自主神经平衡改变的影响

本研究结果显示，松康泉（Sho-ko-sen）抑制了精神压力引起的交感神经活动增加，但抑制作用的机制尚不明确。松瘤提取物及其成分 SJ-2 是松康泉（Sho-ko-sen）的主要成分。在我们的前期研究中，松康泉（Sho-ko-sen）可通过抑制烟碱型乙酰胆碱受体离子通道进而抑制乙酰胆碱介导的儿茶酚胺的合成与分泌[3]。由于儿茶酚胺在调节心率、血压和血糖水平以及交感神经系统反应的过程中起着非常重要的作用[10]，故而我们推测松康泉（Sho-ko-sen）是通过抑制外周和/或中枢交感神经系统中的烟碱型乙酰胆碱受体降低精神压力引起的交感神经活动的兴奋。此结论需要进一步的体内和体外研究来进一步证实。

在安慰剂组中，内田－克雷佩林算术测验也增加了 mRR(sup)，这在一定程度上表明安慰剂组受试者副交感神经活动也有所增加，提示内田－克雷佩林算术测验可同时影响交感神经和副交感神经活动。另一方面，松康泉组受试者副交感神经参数也发生变化，即 mRR(sup）增加和 HF/total 减少。由于安慰剂组、松康泉组受试者的 mRR(sup）均发生了变化，我们推测这种变化是由精神压力引起的现象。而松康泉组 HF/total 变化的机制目前尚不明确，还需要今后进一步的研究阐释。

4.3 内田－克雷佩林算术测验对血压和唾液α-淀粉酶活性的影响

本研究结果显示，内田－克雷佩林算术测验对唾液收缩压和舒张压以及α-淀粉酶活性的影响不大。基于以上结果可以推断，本研究中用于检测自主神经平衡的检测系统在检测精神压力引起的自主神经平衡的微小变化时，比血压和唾液α-淀粉酶活性检测系统具有更高的敏感性。

5. 结论

综上所述，我们发现安慰剂组由于精神压力而引起交感神经和副交感神经活动的增加，服用松康泉（Sho-ko-sen）后，精神压力诱导的自主神经活动得到抑制。

致谢

作者感谢日本九州营养福祉大学的 12 名年轻学生作为志愿者成为本研究的受试者。

作者的贡献

N.Y. 设计了这项研究并撰写了论文；

M. T., H. A., T. K., and T. H. helped to perform research; H. S., N. S., M. Tsutsui and K. A. analyzed data and discussed research. M. T. and H. A. equally contributed to the work.

所有作者都对论文进行了修改并通过了最终版本。

利益冲突声明

作者声明本文的发表不存在任何利益冲突。

缩写

HR, heart rate; HRV, heart rate variability; s-IgA, salivary immunoglobulin A; sup, supine position; std, standing position; mRR(sup-std), difference in the mean R-R interval between supine position and subsequent standing position; SDRR (sup), the standard deviation of mean R-R intervals in spine position; mRR (sup), mean R-R interval in supine position; HF/Total ratio, ratio of the high frequency components to the total power component in the supine position; mRR(sup)- RRmin (std), difference between the mRR (sup) and the minimal R-R interval in subsequent standing position; LF/Total (std), ratio of the low frequency component of the total power component in standing position; S/P ratio, the ratio of sympathetic/parasympathetic nervous activity. U-K test, Uchida-Kraepelin arithmetic task test.

参考文献

1、Jiangsu New Medical College. Tranditional Chinese Medicine Dictionary (Volume One) 1977, Shanghai Peoples Publishing House, Shanghai, 1252. (text in Chinese)

2、Xu, Q., Li, M., Yang, M., Yang, J., Xie, J., Lu, X., Wang, F. and Chen, W. 2018, Bios. Rep., 38, 1. doi:10.1042/BSR20180980

3、 Li, X., Horisita, T., Toyohira, Y., Shao, H., Bai, J., Bo, H., Song, X., Ishikane,S.,Yoshinaga, Y., Satoh, N., Tsutsui, M. and Yanagihara, N. 2017, J. Pharmacol. Sci., 133, 268.

4、Stauss, H. M. 2003, Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 285, R927.

5、 Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilbom, K. M., Barger, A. C., Shannon, D. C., Cohen, R. J. and Benson, H. 1985, Am. J. Physiol., 248, H151.

6、 Malliani, A., Lombardi, F. and Pagani, M. 1994, Br. Heart J., 71, 1. doi:10.1136/hrt.71.1.1

7、Goto, Y., Sugiura, Y., Yanagimoto, M., Yasuda, Y., Suzuki, H. and Hasegawa, K. 1999, Tohoku J. Exp. Med., 187, 49.

8、 Yanagihara, N., Seki, M., Nakano, M., Hachisuga, T. and Gotoh, Y. 2014, Menopause, 21, 669.

9、 Kurihara, S., Shibakusa, T. and Tanaka, K. A. 2013, Springerplus, 2, 635.

10、 Westfall, T. C. and Westfall, D. P. 2011, L. L. Brunton, B. C. Chabner and B. C. Knollmann (Ed.), Goodman & Gilmans the Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edn., McGraw-Hill, New York, 277.