

· 论著 ·

## 新工艺温通膏主要药效学研究

黄晓冰, 吴雪茹, 吴 涵, 谢华氏 (广州中医药大学附属骨伤科医院, 广东 广州 510378)

**[摘要]** **目的** 研究新工艺温通膏镇痛、抗炎消肿、祛瘀作用。**方法** 采用醋酸扭体法及甲醛致小鼠足痛观察新工艺温通膏低、中、高剂量及原工艺温通膏的镇痛作用;以二甲苯致小鼠耳廓肿胀及角叉菜胶致大鼠足趾肿胀试验,探讨新工艺温通膏低、中、高剂量及原工艺温通膏的抗炎消肿作用;通过建立瘀斑豚鼠模型观察新工艺温通膏低、中、高剂量及原工艺温通膏的祛瘀作用。**结果** 原工艺温通膏及新工艺温通膏低、中剂量均能显著减少醋酸致小鼠扭体反应次数;新工艺温通膏低、中、高剂量均可明显减轻二甲苯致小鼠耳廓肿胀的肿胀度及肿胀率;新工艺温通膏低剂量可以明显促进豚鼠瘀斑面积消退。**结论** 新工艺温通膏具有良好的镇痛、抗炎消肿、祛瘀的作用。

**[关键词]** 新工艺温通膏;镇痛;抗炎消肿;祛瘀

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)06-0507-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.007

## Pharmacodynamics studies on Wentong Gao prepared with new process

HUANG Xiaobing, WU Xueru, WU Han, XIE Huamin (Affiliated Orthopedics and Traumatology Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510378, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the analgesic, anti-inflammatory, reducing swelling and removing blood stasis effects of Wentong Gao prepared with the new process. **Methods** Acetic acid writhing test and formaldehyde induced mouse foot pain test were used to observe the analgesic effects of low, middle and high dose of Wentong Gao prepared with the new process and with the original process. The xylene-induced mouse ear edema test and Carrageenan-induced mouse paw swelling test were used to study the anti-inflammatory, swelling reducing effects of low, middle and high dose of Wentong Gao with new process and with the original process. Ecchymosis of guinea pigs were used to observe the blood stasis removing effects of low, middle and high dose of Wentong Gao prepared with new process and with the original process. **Results** Both the low and middle dose of Wentong Gao made with the new process and with the original process can significantly reduce the number of writhing reaction induced by acetic acid in mouse. The low, middle and high dose of Wentong Gao prepared with the new process can significantly reduce the swelling degree and swelling rate of xylene induced ear swelling in mouse. The low dose of Wentong Gao made with new process can significantly promote the ecchymosis area subsiding in guinea pigs. **Conclusion** Wentong Gao made with new process has good analgesic, anti-inflammatory, reducing swelling and removing blood stasis effects.

**[Key words]** Wentong Gao; analgesic; anti-inflammatory; reducing swelling; removing blood stasis

温通膏由中药续断、丁香、狗脊、干姜、当归、樟脑、冰片等组成,具有强肾壮腰、祛寒逐湿、温经通络、活血镇痛等功效,常用于肾虚腰痛、腰膝酸软、手足痿痹、风湿肿痛、肩颈痹痛、跌打损伤、骨折创伤中后期的肿胀疼痛等症,且疗效显著<sup>[1]</sup>。温通膏为我院名老中医经验方,临床应用已有二十余年,疗效显

著,深受广大患者欢迎<sup>[2]</sup>。科学合理的提取工艺是保证中药制剂疗效的关键和核心,为了进一步优化温通膏的制备提取工艺,使其能够更好的服务于临床,我院以温通膏提取过程中乙醇浓度、提取次数、回流时间、乙醇倍量为考察因素,采用方中君药补骨脂有效成分补骨脂素、异补骨脂素含量作为第一评价指标,浸膏得率与剂型为第二评价指标进行正交试验,对结果进行加权综合评分,最终研制得到新的温通膏提取工艺为12倍量50%乙醇回流提取3次,每次120 min<sup>[3]</sup>。本研究对新工艺温通膏进行了镇痛、抗炎、祛瘀等药效学研究,目的使之成为安全性高、临床疗效确切、质量稳定可控、使用方便的中药制剂,培育拥有自主知识产权的中药新药,为该

**[基金项目]** 2015年中医药强省专项基金医院中药制剂建设项目(粤中医办函[2015]102号);2016年广东省中医药局科研项目(20164022);2018年广东省中医药局科研项目(20183007)

**[作者简介]** 黄晓冰,主管药师,广州中医药大学同等学力硕士研究生,研究方向:中药新药与制剂研究,Email:hxiaobing@139.com

**[通讯作者]** 谢华氏,男,研究员,研究方向:中医临床与管理

品种今后进行中药新药研发注册奠定良好基础。

## 1 受试药物及实验动物

### 1.1 药物及试剂

新工艺温通膏(批号:20160501),原工艺温通膏(批号:20160501),由广州中医药大学附属骨伤科医院制剂室提供;双氯芬酸二乙胺乳胶剂(北京诺华制药有限公司,批号:VP0918);跌打万花油(广州白云山敬修堂药业股份有限公司,批号:Y08062);冰乙酸(天津市富宇精细化工有限公司,批号:20130911);二甲苯(广州化学试剂厂,批号:20140302-2);甲醛(广州化学试剂厂,批号:20111201-1);Carrageenan(角叉菜胶,SIGMA-ALDRICH,批号:9000-07-1);硫化钠(广州化学试剂厂,批号:20101004-2)。

### 1.2 实验动物

KM 小鼠,SPF 级,雄性,18~22 g,180 只,合格证号:SCXK(粤)2011-0015,由南方医科大学实验动物中心提供。SD 大鼠,SPF 级,雄性,180~220 g,60 只,合格证号:SCXK(粤)2013-0002,由广东省医学实验动物中心提供。实验动物环境及设施符合《中华人民共和国实验动物规范》。

### 1.3 剂量设定

双氯芬酸二乙胺乳胶剂、跌打万花油、原工艺温通膏及低剂量新工艺温通膏均以局部用药均匀,覆盖患处为度,新工艺温通膏低、中、高剂量呈 2 倍递增关系。

## 2 实验方法

### 2.1 温通膏镇痛作用研究

#### 2.1.1 温通膏醋酸扭体法镇痛实验研究

SPF 级 KM 小鼠,雄性,18~22 g,48 只。分为基质对照组,阳性对照组,原工艺对照组及新工艺温通膏低、中、高剂量组,每组各 8 只。实验前 24 h 各组小鼠用电动剃毛器腹部脱毛(无明显损伤)。实验当天,新工艺温通膏低剂量组(0.02 g/只)、中剂量组(0.04 g/只)、高剂量组(0.06 g/只),原工艺对照组(原工艺温通膏,0.02 g/只),阳性对照组(双氯芬酸二乙胺乳胶剂,0.02 g/只),基质对照组(基质凝胶,0.02 g/只),分别均匀涂药于腹部。给药 30 min 后,每只小鼠腹腔注射 0.6% 冰乙酸 0.2 ml,立即记录小鼠 15 min 内扭体次数。计算抑制率。

抑制率=(基质对照组扭体次数-给药组扭体次数)/基质对照组扭体次数 $\times$ 100%

#### 2.1.2 温通膏对甲醛致小鼠足痛的影响

SPF 级 KM 小鼠,雄性,18~22 g,48 只。分为

基质对照组,阳性对照组,原工艺对照组,新工艺温通膏低、中、高剂量组,每组各 8 只。新工艺温通膏低剂量组(0.02 g/只)、中剂量组(0.04 g/只)、高剂量组(0.06 g/只),原工艺对照组(原工艺温通膏,0.02 g/只),阳性对照组(双氯芬酸二乙胺乳胶剂,0.02 g/只)及基质对照组(基质凝胶,0.02 g/只),小鼠在左后足部涂抹相应药物,给药 40 min 后,于左后足足底皮肤处用 75% 酒精常规消毒后,用微量注射器于足底第二、三跖趾关节间皮下注射 2.5% 甲醛生理盐水溶液,30 $\mu$ l/只。即刻记录 5 min 内小鼠累计舔后足次数。计算抑制率。

抑制率=(基质对照组舔足次数-给药组舔足次数)/基质对照组舔足次数 $\times$ 100%

### 2.2 温通膏抗炎消肿作用研究

#### 2.2.1 温通膏对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响

SPF 级 KM 小鼠,雄性,18~22 g,48 只。分为基质对照组,阳性对照组,原工艺对照组,温通膏低、中、高剂量组,每组各 8 只。新工艺温通膏低剂量组(0.02 g/只)、中剂量组(0.04 g/只)、高剂量组(0.06 g/只),原工艺对照组(原工艺温通膏,0.02 g/只),阳性对照组(双氯芬酸钠软膏,0.02 g/只)及基质对照组(基质凝胶,0.02 g/只)小鼠在右耳廓上均匀涂抹给药,给药 30 min 后,在小鼠右耳均匀缓慢涂布二甲苯 0.02 ml/只,左耳给予蒸馏水。给药后 2 h 处死小鼠,取下左右耳片,在耳片上同一位置打孔称重(8 mm 打孔器),以左右两耳片重量差为肿胀度指标,并计算肿胀率。

肿胀率=肿胀度/左耳片重 $\times$ 100%

#### 2.2.2 温通膏对角叉菜胶致大鼠足趾肿胀的影响

SPF 级 SD 大鼠,雄性,180~220 g,60 只。分为基质对照组,阳性对照组,原工艺对照组,温通膏低、中、高剂量组,每组各 10 只。新工艺温通膏低剂量组(0.1 g/只)、中剂量组(0.2 g/只)、高剂量组(0.4 g/只),原工艺对照组(原工艺温通膏,0.1 g/只),阳性对照组(双氯芬酸钠软膏,0.1 g/只)及基质对照组(基质凝胶,0.1 g/只)大鼠在右后足上分别均匀涂抹给药,给药 40 min 后,于大鼠右后足趾皮下注射 1% 角叉菜胶 0.1 ml/只。给药前用足肿胀测定仪<sup>[4]</sup>测定每鼠右后肢正常足跖体积。分别在注射角叉菜胶后 0.5 h、1 h、2 h、3 h 测量各大鼠右后足跖体积,以致炎前后差值作为肿胀度,并计算肿胀率。

肿胀率=肿胀度/正常足体积 $\times$ 100%

### 2.3 温通膏祛瘀作用研究

以温通膏对瘀斑豚鼠模型的作用研究为例。普

通级豚鼠,雌雄各半,250~300 g,48只。分为基质对照组,阳性对照组,原工艺对照组,温通膏低、中、高剂量组,每组各8只。将豚鼠背部脱毛6 cm×5 cm,24 h后用老虎钳夹背部皮肤,用力逐渐增大,以造成皮下出血为度,1 h后出现瘀斑,测量其瘀斑面积并记录。随即新工艺温通膏低剂量组(0.2 g/只)、中剂量组(0.4 g/只)、高剂量组(0.6 g/只),原工艺对照组(原工艺温通膏,0.2 g/只),阳性对照组(跌打万花油,0.2 g/只),基质对照组(基质凝胶,0.2 g/只)豚鼠分别均匀涂抹药物于瘀斑处,3次/d,连续涂药和观察7 d,于末次给药1 h后测量瘀斑消退面积,并计算瘀斑消散率。

瘀斑消散率=(给药前瘀斑面积-给药后瘀斑面积)/给药前瘀斑面积×100%

## 2.4 统计学方法

实验结果以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 温通膏醋酸扭体法镇痛实验研究

实验结果表明,与基质对照组相比,原工艺温通膏及新工艺温通膏低、中剂量均能明显减少醋酸致小鼠扭体反应次数( $P < 0.01$ ),结果见表1。

表1 各组小鼠扭体次数及抑制率结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量(g/只)	扭体次数	抑制率(%)
基质对照组	—	23.9±13.7	—
阳性对照组	0.02	4.8±4.6**	80.10
原工艺对照组	0.02	8.0±9.4**	66.49
新工艺低剂量组	0.02	9.0±9.6**	62.30
新工艺中剂量组	0.04	9.9±8.4**	58.64
新工艺高剂量组	0.06	17.0±10.7	28.80

\*\*  $P < 0.01$ ,与基质对照组比较

### 3.2 温通膏对甲醛致小鼠足痛的影响

实验结果表明,与基质对照组比,各给药组对甲醛致小鼠足痛实验舔足次数无明显影响(表2)。

表2 各组小鼠舔足次数及抑制率结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量(g/只)	舔足次数	抑制率(%)
基质对照组	—	26.4±6.3	—
阳性对照组	0.02	21.3±7.8	19.43
原工艺对照组	0.02	24.0±8.0	11.18
新工艺低剂量组	0.02	20.8±5.4	23.44
新工艺中剂量组	0.04	22.9±4.4	16.87
新工艺高剂量组	0.06	20.9±5.7	24.04

### 3.3 温通膏对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响

实验结果表明,与基质对照组相比,新工艺温通膏低、中、高剂量均能明显减轻二甲苯致小鼠耳廓肿胀的肿胀度及肿胀率( $P < 0.01$ ),实验结果见表3。

表3 各组小鼠耳廓肿胀度及肿胀率结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量(g/只)	肿胀度(mg)	肿胀率(%)
基质对照组	—	3.96±1.37	34.08±13.01
阳性对照组	0.02	2.13±1.13*	18.17±9.66*
原工艺对照组	0.02	3.25±2.48	29.31±22.03
新工艺低剂量组	0.02	1.68±0.98**	13.82±7.43**
新工艺中剂量组	0.04	1.78±0.74**	15.49±6.05**
新工艺高剂量组	0.06	1.16±1.46**	8.90±9.84**

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ,与基质对照组比较

### 3.4 温通膏对角叉莱胶致大鼠足趾肿胀的影响

实验结果表明,与基质对照组相比,新工艺温通膏低、中、高剂量组大鼠足趾肿胀度及肿胀率均显著性下降( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。实验结果见表4和表5。

表4 各组对大鼠足趾肿胀度的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量(g/只)	肿胀度(ml)			
		0.5 h	1 h	2 h	3 h
基质对照组	—	0.17±0.07	0.22±0.06	0.17±0.10	0.16±0.11
阳性对照组	0.1	0.13±0.06	0.15±0.07	0.16±0.04	0.08±0.07*
原工艺对照组	0.1	0.16±0.05	0.22±0.10	0.24±0.05	0.13±0.05
新工艺低剂量组	0.1	0.11±0.06	0.09±0.04**	0.09±0.07*	0.14±0.08
新工艺中剂量组	0.2	0.12±0.07	0.12±0.09*	0.16±0.07	0.12±0.07
新工艺高剂量组	0.4	0.11±0.07	0.09±0.10**	0.11±0.07	0.10±0.05

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ,与基质对照组比较

表5 各组对大鼠足趾肿胀率的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (g/只)	肿胀率(%)			
		0.5 h	1 h	2 h	3 h
基质对照组	—	14.68±6.73	18.90±5.71	14.96±9.33	13.78±9.95
阳性对照组	0.1	10.76±5.23	12.90±6.11	13.46±3.64	6.91±5.43*
原工艺对照组	0.1	13.30±4.52	18.63±8.75	20.41±4.63	11.08±3.89
新工艺低剂量组	0.1	9.80±5.53	7.81±3.54**	8.06±6.74*	12.46±7.62
新工艺中剂量组	0.2	10.71±7.25	11.30±8.77*	15.80±7.23	11.06±6.92
新工艺高剂量组	0.4	9.64±6.57	7.81±8.62**	14.36±6.80	9.20±4.27

\*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ ,与基质对照组比较

### 3.5 温通膏对豚鼠模型的作用研究

实验结果表明,与基质对照组比,新工艺温通膏低剂量组豚鼠瘀斑消退面积及瘀斑消散率均显著性上升( $P<0.01$ )。实验结果见表6。

表6 各组豚鼠瘀斑消退面积及消散率结果( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量 (g/只)	瘀斑消退面积 ( $\text{cm}^2$ )	瘀斑消散率 (%)
基质对照组	—	0.33±0.22	27.42±11.88
阳性对照组	0.2	0.59±0.22	43.80±16.03*
原工艺对照组	0.2	0.49±0.22	39.76±13.05
新工艺低剂量组	0.2	0.65±0.29**	50.20±16.54**
新工艺中剂量组	0.4	0.21±0.35	21.22±17.81
新工艺高剂量组	0.6	0.43±0.31	28.74±17.81

\*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ ,与基质对照组比较

## 4 讨论

醋酸及甲醛致小鼠疼痛是用于评估疼痛的常用方法。醋酸扭体试验采用腹腔注射醋酸建立动物疼痛模型,醋酸对腹腔内脏器及躯体痛觉感受器产生直接的刺激,从而导致炎症反应<sup>[5]</sup>,产生疼痛,最终引起动物出现以扭体为主要特征的疼痛反应。甲醛致足痛试验通过对动物足跖皮下注射甲醛溶液,引起动物足跖组织损伤,最终导致动物出现以舔足为主要特征的疼痛反应<sup>[6]</sup>。本研究采用醋酸致扭体小鼠模型及甲醛致足痛小鼠模型进行新工艺温通膏镇痛药效研究。结果表明,新工艺温通膏低、中剂量均能明显减少醋酸致小鼠扭体反应次数,镇痛效果显著。

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应<sup>[7]</sup>,表现为红、肿、热、痛。炎症与疼痛反应关系密切,二者常互相伴随,互为因果,多数炎症疾病患者,往往出现不同程度的疼痛反应,如风湿性疾病及癌症等<sup>[8]</sup>。临床上治疗炎症,镇痛和抗炎两种疗法往往相互结合,在疾病治疗,疼痛缓解及术后康复有着重要意义<sup>[9]</sup>。二甲苯致小鼠耳肿胀以

及角叉菜胶致大鼠足趾肿胀试验均属于化学因子引起的急性非特异性炎症反应。实验结果表明,新工艺温通膏低、中、高剂量均能明显减轻二甲苯致小鼠耳廓肿胀的肿胀度及肿胀率,显著降低大鼠足趾肿胀度及肿胀率,抗炎作用明显,而原工艺温通膏二甲苯致小鼠耳廓肿胀以及角叉菜胶致大鼠足趾肿胀实验结果并无显著性差异,提示新工艺温通膏抗炎效果优于原工艺。

本实验通过钳子夹伤豚鼠背部皮肤建立外伤瘀斑模型,进行新工艺温通膏祛瘀作用研究,受伤局部瘀斑面积可直接反映外伤程度以及药物治疗后创伤愈合情况<sup>[10]</sup>。研究发现,新工艺温通膏低剂量能显著促进豚鼠瘀斑消退,提高瘀斑消散率,祛瘀疗效显著,而原工艺温通膏实验结果并无显著性差异,提示新工艺温通膏祛瘀效果优于原工艺。

综上所述,新工艺温通膏局部外用表现出较好的镇痛、抗炎消肿以及祛瘀作用,且抗炎、祛瘀疗效均优于原工艺温通膏,但醋酸扭体法镇痛实验及温通膏对角叉菜胶致大鼠足趾肿胀实验结果没有完全呈现量效关系,可能的原因在于中药复方制剂发挥疗效的复杂性,其疗效的发挥存在一定的剂量范围。有研究指出,局部应用药物治疗成熟狗的骨折,较高的给药剂量对骨折产生了消极的影响,显著破坏了骨组织的矿化过程<sup>[11]</sup>。温通膏采用局部透皮给药,药物透皮程度和吸收程度均具有不确定性,本研究结果提示,温通膏经皮吸收率似乎是可饱和的,我们所采用的高剂量很可能已经超过了局部用药的峰值,而且较高剂量可能影响患处透气,导致疗效下降。本实验研究结果将为我们温通膏的后续用药提供指导。

温通膏为我院临床应用多年之医院制剂,具有较好的疗效,深受广大患者欢迎,为了对其进一步深度开发研究,以求转化为上市注册药品,我们对其开展了制备工艺、质量标准、稳定性考察、药效学实验等一系列研究,在前期制备工艺优化研究中,我们以

温通膏方中君药补骨脂有效成分补骨脂素、异补骨脂素含量作为第一评价指标,浸膏得率与剂型为第二评价指标进行正交试验,最终研制得到新的温通膏提取工艺,新工艺提取方法对方中主药的有效成分提取更加充分,因而对温通膏发挥更好的疗效发挥了关键的作用。研究结果提示新工艺温通膏镇痛、抗炎、祛瘀方面具有较好的疗效,但由于研究的局限性,新工艺温通膏疗效是否真的优于原工艺温通膏,还有待于进一步开展有关药理药效以及相关临床实验研究进行验证,为下一步制剂再注册或者转化为上市药品注册提供更多实验依据。

### 【参考文献】

[1] 吴雪茹,朱金段,吴康郁.温通膏定性鉴别研究[J].新中医,2008,40(8):90-91.  
[2] 张华林.温通膏药理学研究[D].广州中医药大学,2005.  
[3] 吴涵,王凌,吴雪茹,谢华民.多指标综合评价法优化温通膏的提取工艺[J].中药新药与临床药理,2016,(05):716-719.  
[4] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学,第3版[M].北京:

人民卫生出版社;2002:911.

[5] SATYANARAYANA PSV, JAIN NK, SINGH A, *et al.* Isobolographic analysis of interaction between cyclooxygenase inhibitors and tramadol in acetic acid-induced writhing in mice [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2004, 28(4): 641-649.  
[6] TJ LSEN A, BERGE OG, HUNSKAAR S, *et al.* The formalin test: an evaluation of the method [J]. *Pain*, 1992, 51(1): 5-17.  
[7] 杨光华.病理学,第5版[M].北京:人民卫生出版社,2001.  
[8] WANG K, XU J, HUNTER DJ, *et al.* Investigational drugs for the treatment of osteoarthritis [J]. *Expert opinion on investigational drugs*, 2015, 24(12): 1539-1556.  
[9] 刘华,王蔚,郑垂志,邢雪花.癌症三阶梯止痛563例分析[J].中国肿瘤临床,2004,23:30-32.  
[10] 李胜利,方苏亭,李列大,李刚,王凤娟.白芍止痛方对动物活血止痛调节的实验研究[J].中国中医骨伤科杂志,2009,06:13-14+17.  
[11] 郭家良.局部应用伊班膦酸钠复合胶原蛋白海绵对去势大鼠股骨骨折愈合的影响[D].河北医科大学,2017.

[收稿日期] 2018-03-02 [修回日期] 2018-07-13

[本文编辑] 陈盛新

(上接第502页)

[11] ZOU T, YANG W, HOU Z, *et al.* Homocysteine enhances cell proliferation in vascular smooth muscle cells: role of p38 MAPK and p47phox [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(12): 908-915.  
[12] TSAI JC, WANG H, PERRELLA MA, *et al.* Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells [J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(1): 146-153.  
[13] TSAI JC, PERRELLA MA, YOSHIZUMI M, *et al.* Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(14): 6369-6373.  
[14] DALTON ML, GADSON PF, WRENN RW, *et al.* Homocysteine signal cascade: production of phospholipids, activation of protein kinase C, and the induction of *c-fos* and *c-myc* in smooth muscle cells [J]. *FASEB J*, 1997, 11(8): 703-711.  
[15] BROWN JC, ROSENQUIST TH, MONAGHAN DT. ERK2 activation by homocysteine in vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251(3): 669-676.  
[16] DORONZO G, RUSSO I, MATTIELLO L, *et al.* Homocysteine rapidly increases matrix metalloproteinase-2 expression and activity in cultured human vascular smooth muscle cells. Role of phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen activated protein kinase pathways [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(6): 1285-1293.  
[17] CHANG L, XU JX, ZHAO J, *et al.* Taurine antagonized oxidative stress injury induced by homocysteine in rat vascular smooth muscle cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25

(3): 341-346.

[18] SHIRPOOR A, SALAMI S, KHADEM ANSARI MH, *et al.* Ethanol promotes rat aortic vascular smooth muscle cell proliferation *via* increase of homocysteine and oxidized-low-density lipoprotein [J]. *J Cardiol*, 2013, 62(6): 374-378.  
[19] LUO X, XIAO Y, SONG F, *et al.* Increased plasma S-adenosyl-homocysteine levels induce the proliferation and migration of VSMCs through an oxidative stress-ERK1/2 pathway in apoE(-/-) mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(2): 241-250.  
[20] ZHANG L, ZHOU M, WANG Y, *et al.* miR-92a inhibits vascular smooth muscle cell apoptosis: role of the MKK4-JNK pathway [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(6): 975-983.  
[21] LIU YZ, CHEN JK, LI ZP, *et al.* High-salt diet enhances hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2014, 114: 10-15.  
[22] ZHANG XJ, HE C, TIAN K, *et al.* Ginsenoside Rb1 attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm through inactivation of the JNK and p38 signaling pathways [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 73: 86-95.  
[23] CHENG Y, QIU F, TASHIRO S, *et al.* ERK and JNK mediate TNF $\alpha$ -induced p53 activation in apoptotic and autophagic L929 cell death [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(3): 483-488.  
[24] SHEN HM, LIU ZG. JNK signaling pathway is a key modulator in cell death mediated by reactive oxygen and nitrogen species [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(6): 928-939.

[收稿日期] 2018-04-28 [修回日期] 2018-06-01

[本文编辑] 李睿旻