doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.08.015

阿托伐他汀钙对帕金森病细胞模型的保护作用及其临床意义 *

王建材[1] 李立宏[2] 李玉骞[1] 段凤菊[3] 高国栋[1] 张 卓[3△]

(1 空军军医大学唐都医院神经外科 陕西 西安 710038;
2 空军军医大学唐都医院急诊科 陕西 西安 710038;3 空军军医大学唐都医院神经内科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:评价阿托伐他汀钙对帕金森病细胞模型及帕金森病患者临床症状的影响。**方法:**首先使用 MPP^+ 处理 SH-SY5Y 细胞建立帕金森病细胞模型。观察阿托伐他汀钙在该模型中对 Wnt 通路以及细胞凋亡的影响。其次选取 66 例符合纳入标准的临床患者,其中 33 例服用多巴丝肼片和盐酸普拉克索(普通治疗组)。其余 33 例则因其他原因在使用多巴丝肼片和盐酸普拉克索治疗期间服用阿托伐他汀钙片(阿托伐他汀组)。观察两组患者的 Hoehn -Yahr 分级,UPDRS 评分,以及不良反应的发生率。**结果:**在 MPP^+ 处理组,Wnt 通路受到抑制且细胞发生凋亡,而阿托伐他汀钙预处理可缓解 MPP^+ 引起的 Wnt 通路的抑制和细胞凋亡,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗 8 周后阿托伐他汀组的 Hoehn -Yahr 分级改善情况显著优于普通治疗组的改善情况,并且差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗 8 周后普通治疗组的 UPDRS 评分高于阿托伐他汀组的评分,差异具有统计学意义($P<0.05$);阿托伐他汀组的不良反应发生率低于普通治疗组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**阿托伐他汀钙可通过 Wnt 通路保护 MPP^+ 引起的细胞凋亡并且在临床治疗中能较好的改善帕金森病患者的运动和非运动症状。

关键词: 帕金森病;阿托伐他汀钙;Wnt 通路;盐酸普拉克索;多巴丝肼片

中图分类号:R-33;R742.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)08-1473-04

The Protective Effect of Atorvastatin Calcium in Parkinson's Disease *in Vitro* Study and Its Clinical Significance*

WANG Jian-cai[1], LI Li-hong[2], LI Yu-qian[1], DUAN Feng-ju[3], GAO Guo-dong[2], ZHANG Zhuo[3△]

(1 Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, Fourth military medical university, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;
2 Department of Emergency, Tangdu Hospital, Fourth military medical university, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;
3 Department of Neurology, Tangdu Hospital, Fourth military medical university, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical efficacy of Atorvastatin calcium of the treatment on Parkinson's disease (PD) and its mechanism. **Methods:** Firstly, the effect of atorvastatin calcium on Wnt Signaling and cell apoptosis in MPP^+-treated SH-SY5Y cells were analyzed. 66 patients of PD were collected and divided into two groups. The normal treatment group was treated with pramipexole combined with Levodopa and Benserazide Tablets. The Atorva group was treated with Atorvastatin calcium, pramipexole, and Levodopa and Benserazide Tablets. The Hoehn -Yahr Grade, UPDRS scores, and the incidence of adverse reactions were observed. **Results:** MPP+ treatment induced the down-regulation of Wnt signaling and cell apoptosis in SH-SY5Y cells and the pretreatment of atorvastatin calcium could abrogate this effect. The Hoehn -Yahr Grade were significantly improved in Atorva group compared with normal treatment group after 8 weeks treatment($P<0.05$). The scores of UPDRS decreased significantly in Atorva group compared with normal treatment group after 8 weeks treatment($P<0.05$). The incidence of adverse reactions showed no difference in Atorva group and normal treatment group ($P>0.05$). **Conclusion:** Atorvastatin calcium could protect the SH-SY5Y cells from MPP+-induced cell apoptosis via Wnt signaling and PD patients treated with Atorvastatin can improve the motor symptoms, non-motor symptoms.

Key words: Parkinson's disease; Atorvastatin; Wnt signaling; Pramipexole; Levodopa and Benserazide Tablets

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R742.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)08-1473-04

前言

帕金森病是一种多发生于老年群体的进展性神经退行性疾病[1]。该疾病对患者中枢神经系统有显著影响,并且具有高度异质性,其主要起因是患者的黑质多巴胺能神经元凋亡,进而影响患者大脑内多巴胺的分泌[2]。其临床表现主要包括静止性震颤、肌肉强直、动作迟缓和情感障碍等[3]。目前帕金森病主要依靠药物治疗,包括多巴丝肼,盐酸普拉克索,司来吉兰等[4]。研

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(83100928);全军医学科技青年培育计划拔尖项目(18QNP027)

作者简介:王建材(1989-),男,博士研究生,主要研究方向:微创神经外科,E-mail:jiancaiwangfmmu@126.com

△ 通讯作者:张卓(1977-),女,博士研究生,主治医师,主要研究方向:老年神经系统疾病,
E-mail:zhangzhuo_2000@163.com,电话:029-84717823

(收稿日期:2019-11-10 接受日期:2019-12-06)

究显示 Wnt 通路的抑制在帕金森病发病过程中发挥了重要的作用[5],且阿托伐他汀可以激活 wnt 通路[6]。帕金森病多发生于老年人,且多伴有高血脂冠状动脉粥样硬化等疾病而需要服用阿托伐他汀钙片[7,8]。此外,研究显示,血脂水平对帕金森病的进展没有显著影响[9]。基于此,本研究首先对阿托伐他汀钙对帕金森病的治疗作用进行了分子机制的研究,其次对帕金森病患者应用多巴丝肼片和盐酸普拉克索治疗时同时服用阿托伐他汀钙片对治疗效果的影响展开回顾性分析。随机选择 66 例帕金森病患者作为研究对象。其中包括 33 例服用多巴丝肼片和盐酸普拉克索治疗的患者,33 例服用多巴丝肼片和盐酸普拉克索治疗帕金森病时同时服用了阿托伐他汀钙片的患者。并比较分析了两组的患者治疗后的 Hoehn-Yahr 分级评定结果,UPDRS 评分,和不良反应的发生情况。

1 资料与方法

1.1 细胞培养

将 SH-SY5Y 细胞培养于含有 10%FBS 的 DMEM 培养基内,CO_2 设置为 5%,环境温度设置为 37℃。当细胞密度到达 70%时进行传代。我们将细胞分别接种于 60 mm 培养皿和 96 孔板内,当细胞处于对数生长期时分为三组:Control 组不做处理;MPP^+ 组给予 500 μM 的 MPP+ 处理 24h;Atorva+MPP^+ 组在 MPP^+ 处理前给予阿托伐他汀钙 100 μM 处理 1h。

1.2 蛋白电泳实验

将处理结束的细胞用细胞刮刮下,离心后加入裂解液,充分裂解后加入四分之一体积的上样缓冲液并煮沸 10 分钟,使用 SDS-PAGE 蛋白电泳技术分离不同分子量蛋白,待转膜后分别使用β-catenin 抗体和 actin 抗体进行封闭过夜。洗膜液洗涤后使用二抗室温下封闭 2h,再次洗涤后 ECL 显色,暗室曝光,观察结果。

1.3 MTT 实验

待分组处理结束后使用 MTT 试剂加入 96 孔板内于 37℃孵育 2h,然后移去上清液,并加入 100 μL DMSO 进行溶解。在波长 490 nm 处于分光光度计上读取数据[10,11]。于 SPSS 软件进行分析处理。

1.4 一般资料

为了开展本次研究,特从 2016 年 2 月至 2019 年 5 月期间于唐都医院神经内科接受治疗的帕金森病患者中,随机选出 66 例患者,所有患者均满足《英国脑库帕金森病诊断标准》所规定的诊断为帕金森病所需要满足的条件。其中 33 例服用多巴丝肼片和盐酸普拉克索(普通治疗组)。其余 33 例则在使用多巴丝肼片和盐酸普拉克索治疗期间服用阿托伐他汀钙片(阿托伐他汀组)。普通治疗组:男性 17 例,女性 16 例,平均年龄(64.8± 2.1)岁,平均体重(58.5± 1.9)岁,平均病程(3.2± 0.5)年。阿托伐他汀组:男性 18 例,女性 15 例,平均年龄(68.4± 1.9)岁,平均体重(60.6± 1.6)岁,平均病程(3.8± 0.7)年。对比两组患者的一般资料,差异无明显统计学意义(P>0.05),两组资料具有可比性。

1.5 治疗方法

普通治疗组使用多巴丝肼片(初始计量为 62.5 mg 每次,一日三次)和盐酸普拉克索片(初始计量为 0.125 mg 每次,一日三次)治疗,后期根据患者治疗方案可将多巴丝肼片计量增加至 125 mg。治疗时间 12 周。阿托伐他汀组则在普通治疗组的基础上服用了阿托伐他汀钙片(1 片,一日一次),治疗时间与普通治疗组相同。

1.6 研究指标

1.6.1 使用 Hoehn-Yahr 分级评定治疗效果 I 期:单侧受累;II 期:双侧受累,无姿势平衡障碍;III 期:姿势平衡有障碍,常常跌到;IV 期:无法独立行走和生活自理;V 期:无法起身[12]。

1.6.2 采用 UPDRS 对两组患者治疗前与治疗后的情况进行评定 UPDRS 评分主要分为五大部分,包括:第一部分:精神,行为和情绪;第二部分:日常生活活动;第三部分:对患者运动功能的评价;第四部分:治疗的并发症;第五部分:患者的 Hoehn-Yahr 分级评定[13]。

1.6.3 记录两组患者的不良反应 发生情况,如睡眠障碍,恶心呕吐,血压下降等。

1.7 统计学分析

将收集好的数据进行分类,包括计数资料与计量资料,使用 SPSS 20.0 软件对数据进行处理,处理方式包括方差分析,t 检验与卡方检验,若所得 P<0.05,则认为组间差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 阿托伐他汀钙预处理通过 Wnt 通路缓解 MPP+ 引起的 SH-SY5Y 细胞凋亡

首先我们使用蛋白电泳技术观察不同处理组的 SH-SY5Y 细胞 Wnt 通路关键蛋白 β-catenin 的表达水平。结果显示,MPP+ 处理可引起 β-catenin 蛋白水平发生下调。而使用阿托伐他汀钙进行预处理后,MPP+ 引起的β-catenin 蛋白水平下调可部分缓解。见图 1A 和 B。使用 MTT 法检测细胞凋亡显示,MPP+ 处理可引起 SH-SY5Y 细胞凋亡。而使用阿托伐他汀钙进行预处理后,MPP+ 引起的细胞凋亡可以得到缓解。见图 1C。

2.2 使用 Hoehn-Yahr 分级评定两组患者的治疗效果

治疗前,普通治疗组和阿托伐他汀组的 Hoehn-Yahr 分级相差不大(P>0.05);治疗 4 周后,两组的 Hoehn-Yahr 分级都发生了改善,但组间差异无统计学意义(P>0.05)。当治疗 8 周后,两组的症状均得到了进一步的改善,但是阿托伐他汀组的改善情况显著优于普通治疗组的改善情况,使用卡方检验发现差异具有统计学意义(P<0.05)。详情见表 1,表 2 和表 3。

2.3 两组的 UPDRS 评分在治疗前后的对比

统计分析显示两组的 UPDRS 评分在治疗前比较差异无显著统计学意义(P>0.05);治疗 4 周后,两组的 UPDRS 评分显著降低,阿托伐他汀组的 UPDRS 评分水平(26.21± 1.61)低于普通治疗组的 UPDRS 评分(28.48± 1.79),但经 t 检验后发现差异不具有统计学意义(P>0.05)。治疗 8 周后,阿托伐他汀组的 UPDRS 评分降为(20.12± 1.36)显著低于普通治疗组的 UPDRS 评分(25.36± 1.71),差异具有统计学意义(P<0.05)。详情见表 4。

2.4 比较两组的不良反应发生情况

阿托伐他汀组未发现有睡眠障碍的不良反应,整体不良反应发生率为 6%。普通治疗组不良反应主要表现为恶心呕吐,且

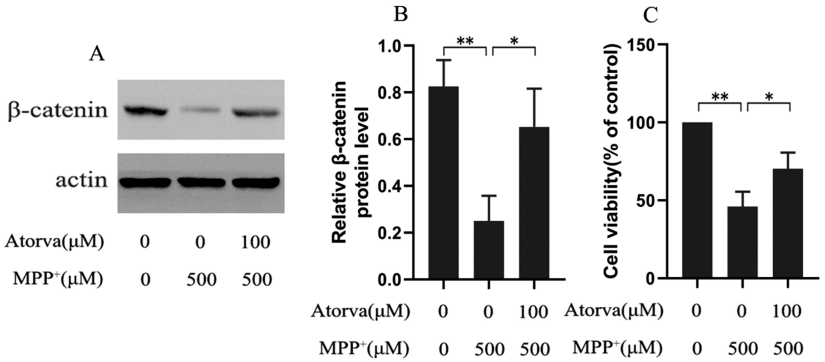

图 1 阿托伐他汀钙可通过 Wnt 通路缓解 MPP^+ 引起的 SH-SY5Y 细胞凋亡

Fig.1 Atorvastatin calcium alleviated MPP^+-induced cell apoptosis via Wnt signaling

Note: A: The level of β-catenin in SH-SY5Y cells treated with MPP^+ and Atorvastatin calcium was analyzed by Western blot. B: relative amounts of β-catenin/actin were quantified. C: Atorvastatin calcium (100 μM) were added for 1h before MPP^+ treatment. Cell viability was evaluated using MTT assay(the means± SEM; n=3; *P<0.05, **P<0.01).

表 1 治疗前 2 组患者的 Hoehn-Yahr 分级

Table 1 Hoehn-Yahr grades of the two groups before treatment

Groups	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	SUM
Control	5	12	10	4	2	33
Atorvastatin	6	11	8	7	1	33
SUM	11	23	18	11	3	66

表 2 治疗后 4 周 2 组患者的 Hoehn-Yahr 分级

Table 2 Hoehn-Yahr grades of the two groups four weeks after treatment

Groups	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	SUM
Control	7	13	8	4	1	33
Atorvastatin	14	10	6	2	1	33
Sum	21	23	14	6	2	66

表 3 治疗后 8 周 2 组患者的 Hoehn-Yahr 分级

Table 3 Hoehn-Yahr grades of the two groups eight weeks after treatment

Groups	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ	SUM
Control	7	15	6	4	1	33
Atorvastatin	19	9	2	2	1	33
Sum	26	24	8	6	2	66

表 4 两组患者治疗前后 UPDRS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 UPDRS scores of the two groups before and after treatment

Groups	Before	4 weeks after treatment	8 weeks after treatment
Control	34.42± 1.82	28.48± 1.79	25.36± 1.71
Atorvastatin	35.06± 1.84	26.21± 1.61	20.12± 1.36

有一例出现睡眠障碍,整体不良反应发生率为 12%。阿托伐他汀组的不良反应发生率低于普通治疗组,但是因为样本量的原因,行 x^2 检验显示两组间的差异无统计学意义(P>0.05),详情见表 5。

3 讨论

随着我国人口老龄化的发展,帕金森病这一临床常见的运动障碍疾病的发病率不断上升[14,15],患者的常见症状为静止性震颤,肌张力异常增高[16],进而对患者的日常生活,社会融入能力造成很大的不利影响[17-19]。对于该疾病的患者,主要是给予药物治疗,通过药物控制来改善患者的临床症状。美多芭主要由左旋多巴和苄丝肼组成的一种复合制剂[20]。盐酸普拉克索属于一种氨基苯噻唑类的衍生物,在不依靠内源性多巴胺的情况下,可以直接对中枢神经系统多巴胺受体产生刺激作用,缓解患者的静止性震颤,肌张力增高等症状[21-23]。

Wnt 通路是与神经系统的发育以及肿瘤形成密切相关的

表 5 两组患者的不良反应发生率对比

Table 5 Adverse reaction Rates of the two groups with different treatment

Groups	Sleep disorder	nausea and vomit	Lower blood pressure	Sum	Rates
Control	1	3	0	4	12%
Atorvastatin	0	1	1	2	6%
Sum	1	4	1	6	9%

一个分子通路[24-26]。近年研究显示，Wnt 通路的下调在帕金森病的发病过程中发挥了至关重要的作用，在帕金森病细胞模型中 Wnt 通路关键蛋白 β-catenin 的表达显著下降，当使用 wnt 通路激动剂预处理后，会显著缓解 6-OHDA 等致损伤剂对细胞的损害[5,27,28]。阿托伐他汀钙是 HMG-CoA 还原酶的选择性抑制剂，HMG-CoA 的作用是将羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 转化成甲羟戊酸，而甲羟戊酸为胆固醇的前体[6,29]。阿托伐他汀钙通过抑制胆固醇的合成而降低血浆胆固醇和脂蛋白水平，在高血脂以及动脉粥样硬化患者中得到大量应用 [30,31]。而血脂水平对帕金森病的进展没有显著的影响[9]。进一步研究显示，阿托伐他汀钙可以激活 Wnt 通路 [6]。在我们的研究中，MPP^+ 可引起 SH-SY5Y 细胞 Wnt 通路的抑制以及细胞凋亡，而阿托伐他汀钙预处理可缓解 MPP^+ 引起的 Wnt 通路的抑制以及细胞凋亡。因此，我们的研究表明，阿托伐他汀钙对 SH-SY5Y 细胞的保护作用是通过 Wnt 通路完成的。

本研究结果提示，阿托伐他汀钙可通过 Wnt 通路缓解 MPP^+ 引起的 SH-SY5Y 细胞凋亡。阿托伐他汀钙联合多巴丝肼和盐酸普拉克索治疗帕金森病跟使用多巴丝肼和盐酸普拉克索治疗相比较，前者可显著改善帕金森病患者的 Hoehn-Yahr 分级，UPDRS 评分，以及不良反应的发生率。加用阿托伐他汀钙相较于仅使用多巴丝肼和盐酸普拉克索能较好的改善帕金森病患者静止性震颤和肌张力增高等症状。因阿托伐他汀钙作为调脂稳斑的临床常用药，在帕金森病合并高血脂患者的治疗中，该方案更具有指导性意义。具有较高的临床研究价值和参考价值。然而本研究没有进行大规模的随机对照研究，虽在一定程度上综合评价了阿托伐他汀钙联合多巴丝肼和盐酸普拉克索治疗帕金森病的疗效，但仍然可能存在一定的误差，有待于更进一步的临床研究的开展来验证。

参 考 文 献(References)

[1] Fox S H, Katzenschlager R, Lim S Y, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2018, 33(8): 1248-1266

[2] Wen Z, Shu Y, Gao C, et al. CDK5-mediated phosphorylation and autophagy of RKIP regulate neuronal death in Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2014, 35(12): 2870-2880

[3] Filatova E V, Shadrina M I, Fedotova E, et al. Analysis of single nucleotide polymorphism rs415430 in the WNT3 gene in the Russian population with the Parkinson disease[J]. Mol Gen Mikrobiol Virusol, 2011(2): 3-4

[4] 白彦君. 美多芭联合盐酸普拉克索治疗帕金森症的临床分析 [J].中国实用医药, 2015, 10(26): 144-145

[5] Dun Y, Yang Y, Xiong Z, et al. Induction of Dickkopf-1 contributes to the neurotoxicity of MPP^+ in PC12 cells via inhibition of the canonical Wnt signaling pathway [J]. Neuropharmacology, 2013, 67: 168-175

[6] Perez C J, San M A, Vega G, et al. Levels of DKK1 in patients with acute myocardial infarction and response to atorvastatin [J]. Int J Cardiol, 2010, 145(1): 164-165

[7] Sun S, Wang R, Fan J, et al. Effects of Danshen tablets on pharmacokinetics of atorvastatin calcium in rats and its potential mechanism[J]. Pharm Biol, 2018, 56(1): 104-108

[8] Zidan M F, Ibrahim H M, Afouna M I, et al. In vitro and in vivo evaluation of cyclodextrin-based nanosponges for enhancing oral bioavailability of atorvastatin calcium[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2018, 44(8): 1243-1253

[9] Benn M, Nordestgaard B G, Frikke-Schmidt R, et al. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study[J]. BMJ, 2017, 357: j1648

[10] Wang B, Cai Z, Tao K, et al. Essential control of mitochondrial morphology and function by chaperone-mediated autophagy through degradation of PARK7[J]. Autophagy, 2016, 12(8): 1215-1228

[11] Zeng W, Zhang W, Lu F, et al. Resveratrol attenuates MPP^+-induced mitochondrial dysfunction and cell apoptosis via AKT/GSK-3beta pathway in SN4741 cells[J]. Neurosci Lett, 2017, 637: 50-56

[12] 杨新新, 李中军, 王钰乔, 等. 帕金森病疲劳症状特点及其与其他症状的相关分析[J].中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(08): 614-620

[13] 马丽婧, 傅蕴婷, 沈赟, 等. 帕金森病两种常见睡眠障碍关联性研究[J].中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(01): 31-38

[14] Kim Y C, Kitaura H, Iguchi-Ariga S M, et al. DJ-1, an oncogene and causative gene for familial Parkinson's disease, is essential for SV40 transformation in mouse fibroblasts through up-regulation of c-Myc [J]. FEBS Lett, 2010, 584(18): 3891-3895

[15] Desmet A S, Cirillo C, Tack J, et al. Live calcium and mitochondrial imaging in the enteric nervous system of Parkinson patients and controls[J]. Elife, 2017, 6

[16] Duka T, Duka V, Joyce J N, et al. Alpha-Synuclein contributes to GSK-3beta-catalyzed Tau phosphorylation in Parkinson's disease models[J]. FASEB J, 2009, 23(9): 2820-2830

[17] Fearnley J M, Lees A J. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity[J]. Brain, 1991, 114 (Pt 5): 2283-2301

[18] 刘文萍, 李静, 彭颜晖, 等. 脑蛋白水解物注射液对老年帕金森患者的疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(27): 5312-5314

[19] 陈婵娟, 余孝君, 何丹, 等. 重复经颅磁刺激联合生物反馈疗法对帕金森病患者血清 IL-6, CRP 及 TNF-α 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(22): 4314-4317

(下转第 1492 页)

[11] Kortz TB, Herzel B, Marseille E, et al. Bubble continuous positive airway pressure in the treatment of severe paediatric pneumonia in Malawi: a cost-effectiveness analysis[J]. Bmj Open, 2017, 7(7): e015 344

[12] Hamaguchi S, Suzuki M, Sasaki K, et al. Six underlying health conditions strongly influence mortality based on pneumonia severity in an ageing population of Japan: a prospective cohort study[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1): 88-108

[13] None. Treat elderly patients hospitalized for community-acquired pneumonia early based on infection severity and risk factors[J]. Drugs The Per, 2017, 33(1): 1-5

[14] Mizgerd JP. Pathogenesis of severe pneumonia: advances and knowledge gaps[J]. Curr Opin Pulm Med, 2017, 23(3): 193-197

[15] Tuti T, Agweyu A, Mwaniki P, et al. An exploration of mortality risk factors in non-severe pneumonia in children using clinical data from Kenya[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 212-214

[16] Heikens GT, Manary MJ, Trehan I. African Children with Severe Pneumonia Remain at High Risk for Death Even After Discharge[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2017, 31(3): 243-244

[17] Ngari MM, Fegan G, Mwangome MK, et al. Mortality after Inpatient Treatment for Severe Pneumonia in Children: a Cohort Study [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2017, 31(3): 233-242

[18] Sakamoto Y, Yamauchi Y, Yasunaga H, et al. Guidelines-concordant empiric antimicrobial therapy and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia requiring mechanical ventilation[J]. Respir Investig, 2017, 55(1): 39-44

[19] Zou X, Tang G, Zhao X, et al. Simultaneous virus identification and characterization of severe unexplained pneumonia cases using a metagenomics sequencing technique [J]. Sci China Life Sci, 2017, 60 (3): 1-8

[20] Liu C, Feng M, Zhu J, et al. Severe pneumonia due to Nocardia otitidiscaviarum identified by mass spectroscopy in a cotton farmer: A case report and literature review[J]. Medicine, 2017, 96(13): e6526

[21] Feikin DR, Fu W, Park DE, et al. Is Higher Viral Load in the Upper Respiratory Tract Associated With Severe Pneumonia? Findings From the PERCH Study[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(Suppl 3): S337-S346

[22] Ambrosino N. Rationale of Noninvasive Ventilation [M] //Noninvasive Mechanical Ventilation. 2016

[23] Lenz H, Norby GO, Dahl V, et al. Five-year mortality in patients treated for severe community-acquired pneumonia-a retrospective study[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2017, 61(4): 418-426

[24] Miyashita N, Narita M, Tanaka T, et al. Histological findings in severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia [J]. J Med Microbiol, 2017, 66(5): 690-692

[25] Mirouse A, Vignon P, Piron P, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study [J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 137-158

[26] Jindal AK, Rawat A, Suri D, et al. Severe Aspergillus Pneumonia and Pulmonary Artery Hypertension in a Child with Autosomal Recessive Chronic Granulomatous Disease and Selective IgA Deficiency [J]. J Clin Immunol, 2017, 37(4): 333-335

[27] Chu J, Qiang Z, Zuo Z, et al. Co-infection of Chlamydia psittaci with H9N2, ORT and Aspergillus fumigatus contributes to severe pneumonia and high mortality in SPF chickens[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13997-14011

[28] Xu H, Mei B, Wang M, et al. Inhibitor κBα protein therapy alleviates severe pneumonia through inhibition of nuclear factor κB[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(4): 1398-1402

[29] Yan F, Xiao Y, Li M, et al. Metagenomic Analysis Identified Human Rhinovirus B91 Infection in an Adult Suffering from Severe Pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(11): 1535-1536

（上接第 1476 页）

[20] 宁百乐, 张芹欣, 邓敏贞, 等. β- 细辛醚减少美多芭在 PD 模型大鼠中的使用剂量[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(06): 889-896

[21] 郑慧芬, 任占云, 宗惠花, 等. 多巴丝肼联合盐酸普拉克索治疗帕金森病的临床疗效[J]. 医学综述, 2015, 21(14): 2650-2651

[22] Wang Y, Yu X, Zhang P, et al. Neuroprotective effects of pramipexole transdermal patch in the MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. J Pharmacol Sci, 2018, 138(1): 31-37

[23] Hassaninejad-Darzi S K, Shajie F. Simultaneous determination of acetaminophen, pramipexole and carbamazepine by ZSM-5 nanozeolite and TiO_2 nanoparticles modified carbon paste electrode [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 91: 64-77

[24] Zhou T, Zu G, Zhang X, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg1 through the Wnt/beta-catenin signaling pathway in both in vivo and in vitro models of Parkinson's disease [J]. Neuropharmacology, 2016, 101: 480-489

[25] 王珑, 贾朋丽, 田旭升, 等. 基于 Wnt/β-catenin 信号转导通路的电针抗抑郁中枢效应机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(06): 1011-1015

[26] 陈利侠, 张汝, 苏敏君, 等. TRPM3 通过 Wnt/β-catenin 信号通路诱导上皮性卵巢癌细胞上皮间质转化的作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(22): 4201-4206

[27] Chen G, Bower K A, Ma C, et al. Glycogen synthase kinase 3beta (GSK3beta) mediates 6-hydroxydopamine-induced neuronal death[J]. FASEB J, 2004, 18(10): 1162-1164

[28] Dun Y, Li G, Yang Y, et al. Inhibition of the canonical Wnt pathway by Dickkopf-1 contributes to the neurodegeneration in 6-OHDA-lesioned rats[J]. Neurosci Lett, 2012, 525(2): 83-88

[29] 鹿亚平, 李娜, 张会明, 等. 氨氯地平联合阿托伐他汀钙对高血压合并冠心病的疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(28): 5508-5511

[30] Kong R, Zhu X, Meteleva E S, et al. Atorvastatin calcium inclusion complexation with polysaccharide arabinogalactan and saponin disodium glycyrrhizate for increasing of solubility and bioavailability [J]. Drug Deliv Transl Res, 2018, 8(5): 1200-1213

[31] Xia B, Li Y, Zhang Y, et al. UHPLC-MS/MS method for determination of atorvastatin calcium in human plasma: Application to a pharmacokinetic study based on healthy volunteers with specific genotype[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 160: 428-435