

DOI:10.13350/j.cjpb.240223

• 综述 •

抗弓形虫药物靶点研究进展*

谢环环,王琦,代莉莎,朱文菊,尹昆**

(山东省寄生虫病防治研究所,山东第一医科大学(山东省医学科学院),山东济宁 272033)

【摘要】 弓形虫是人畜共患寄生虫之一,对优生优育、食品安全、免疫缺陷人群健康、人类精神卫生和畜牧产业均造成严重危害,但目前仍缺乏高效低毒、靶点专一、机制明确的抗弓形虫药物,导致临床弓形虫的标准治疗方案落后、无有效防治措施。因此,本文就近年来报道的新型抗弓形虫药物靶点及其相关化合物进行综述。

【关键词】 刚地弓形虫;抗弓形虫药物;药物靶点;综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)02-0237-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Feb;19(2):237-240,247.]

Research advances in targets of anti-Toxoplasma drugs

XIE Huanhuan, WANG Qi, DAI Lisha, ZHU Wenju, YIN Kun (Shandong Institute of Parasitic Diseases, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jining 272033, China)

【Abstract】 *Toxoplasma gondii* is one of the most widespread zoonotic parasites in the world, and it has caused significant harm to the birth, the health of immune deficient people, human mental health and animal husbandry industry. However, there is still no anti-*Toxoplasma* drugs with high efficacy and low toxicity, specific target and clear mechanism, resulting in the standard treatment of clinical *T. gondii* is backward and the prevention of *T. gondii* is ineffective. Therefore, in this paper, the novel anti-*Toxoplasma* drug targets and related compounds reported in recent years are reviewed.

【Key words】 *Toxoplasma gondii*; anti-*Toxoplasma* drugs; drug targets; review

***刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)为专性胞内寄生的机会性致病顶复门原虫,可感染包括人和家畜在内的几乎所有的温血动物,引起世界范围内广泛传播的人畜共患弓形虫病^[1]。目前世界人均感染率为10%~60%^[2]。我国在8.2%~12.3%之间,部分地区高达30%以上^[3]。弓形虫感染对免疫功能缺陷或低下人群如老人、儿童、孕妇、艾滋病患者、器官移植患者等危害严重,可引起弓形虫脑病、脉络膜视网膜炎、间质性坏死性肺炎、流产、死胎等,是免疫缺陷患者致死的主要原因。美国和法国已将弓形虫列为继沙门氏菌和李斯特菌后的第三大致死性食源性病原微生物。在正常人群中弓形虫感染多为隐性感染,但虫体会以包囊形式长期持续感染宿主的大脑、心脏、骨骼肌等重要器官。因此,弓形虫也是操纵性寄生虫的典型代表,与宿主发生精神行为障碍直接相关,甚至影响人类社会总体人格的发展,是目前被严重低估的全球性健康危险因素。

1 抗弓形虫药物现状

自1958年以来FDA没有批准新的药物用于弓形虫病的治疗。目前弓形虫病治疗药物主要分为磺胺类药物、大环内酯类药物、喹啉类药物。现有的经典临床治疗方案“乙胺嘧啶+磺胺嘧啶”联合疗法,仅能驱除急性感染阶段的弓形虫速殖子,且疗程长、副作用大、治疗效果差、易复发。目前尚没有能够驱除包囊的药物,对弓形虫的慢性感染,至今仍处在束手无策的状态。研发靶点专一、安全性高、效果好的抗弓形虫急/慢性感染药物,是当前亟需解决的问题。本文就新型抗弓形虫药物的潜在作用靶点进行综述,以期新型抗弓形虫药物的研发提供新思路。

2 抗弓形虫药物靶点

2.1 靶向于弓形虫钙依赖性蛋白激酶1(TgCDPK1) 刚地弓形虫属于顶复门原虫,虫体前端具有顶端复合体结构。微线体(Micronemes)是弓形虫顶端复合体中的一种细胞器,其可分泌多种微线体蛋白(Microneme proteins, MICs),参与弓形虫入侵宿主细胞的多个过程:如附着、滑行、运动和逃逸等^[4-6]。TgCDPK1属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,其可调节MICs分泌,抑制其表达后可减弱弓形虫对宿主细胞的侵袭能力,因此TgCDPK1可作为抗弓形虫药物的新靶点^[7-8]。bumped激酶抑制剂(BKI)也称吡唑并[3,4-d]嘧啶类似物,可选择性的作用于TgCDPK1。BKI-1294是一种以吡唑并嘧啶为骨架的化合物,其可在体外高度抑制弓形虫入侵,并在体内有效治疗急性弓形虫病^[9]。此外,对弓形虫感染小鼠模型进一步研究发现

* **【基金项目】** 山东省自然科学基金(No. ZR2022MH197),山东省医药卫生科技发展计划项目(No. 202201050457; 202101050270),山东省泰山学者项目工程(No. tsqn202103186),山东第一医科大学(山东省医学科学院)青年科学基金培育资助计划项目(No. 2022201-042),山东第一医科大学学术提升计划项(No. 2019QL005),山东省医学科学院医药卫生科技创新工程,济宁市重点研发计划项目(No. 2022YXNS152)。

** **【通讯作者】** 尹昆, E-mail: yinkun0326@163.com

【作者简介】 谢环环(1994-),女,山东菏泽人,硕士研究生,研究实习生,主要研究方向为寄生虫病研究。
E-mail: 1312830035@qq.com

BKI-1294 可治疗先天性弓形虫病^[10],但由于其具有心脏毒性,导致开发受到了限制。研究者对 BKI-1294 的结构进行优化,保留其对 TgCDPK1 的亲力和选择性,同时降低了其对心脏的毒性,体内实验表明,优化后的 BKI-1294 可显著抑制脑包囊的数量,且具有更强的中枢神经系统作用^[11]。随后研发的 BKI 类似物口服生物利用度高,对小鼠的急性和慢性弓形虫病具有较好的疗效,更重要的是,其可抑制小鼠免疫抑制后弓形虫的二次感染^[12]。Imhof 等^[13]在小鼠体外实验中发现,BKI-1748 (5-氨基-1H-吡嗪-4-甲酰胺化合物)抑制了犬新孢子虫和弓形虫的增殖。研究者进一步利用斑马鱼及孕期小鼠对其安全性进行了测评,发现 BKI-1748 的给药浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$ 时,不会对斑马鱼胚胎造成损伤,同时给药剂量为 20 mg/(kg·d) 时,没有对孕期小鼠的妊娠造成影响。近期该团队以 TgCDPK1 为靶点合成了 SP230,在先天性弓形虫病小鼠模型中评估了 SP230 抑虫效率,腹腔注射 SP230 (50 mg/kg) 给药 5 d,发现母鼠脑组织内和肺组织中弓形虫数量显著减少 (>97%),胎儿体内弓形虫的感染降低了 66%,此外研究还发现,SP230 口服给药,胎儿体内弓形虫感染降低了 97%^[14]。

2.2 靶向于弓形虫棒状体蛋白(ROPs) 棒状体蛋白(ROPs)属于弓形虫顶端复合物中特殊分泌细胞器,在弓形虫入侵及其纳虫泡膜(PVM)形成中发挥重要作用。ROP2 蛋白家族是 ROPs 的重要成员,包括 ROP2、ROP3、ROP4、ROP5、ROP7、ROP16、ROP18 等,其中 ROP16、ROP18 近期成为弓形虫药物研究的潜在靶点。ROP16 和 ROP18 具有丝氨酸和苏氨酸活性,在弓形虫的毒力调控中起着关键作用^[15]。在 I 型和 III 型弓形虫虫株中 ROP16 可磷酸化宿主细胞内 STAT3 和 STAT6,下调 IL-12,抑制宿主细胞的免疫反应^[16-17]。ROP16 还可通过抑制 T 细胞活性,介导弓形虫在宿主细胞内的免疫逃逸^[18]。ROP18 可磷酸化鼠类宿主细胞内的免疫相关 GTP 酶(IRGs)Irga6 和 Irgb6,抑制 Irga6 和 Irgb6 募集到弓形虫 PVM 上,阻止纳虫囊泡破裂,从而阻断 IFN- γ 诱导的天然免疫反应,使其逃避宿主免疫细胞的清除,引发弓形虫持续感染^[19]。Simpson 团队通过高通量方法筛选出以 ROP18 为靶点的小分子抑制剂,其可通过阻断 Irga6 在 PVM 上的募集,从而达到抑制弓形虫的目的^[20]。噻唑烷酮衍生物对弓形虫具有较高的抑制活性,同时具有治疗指数高、选择性强的优势。研究发现 ROP18 是噻唑烷酮衍生物的核心靶蛋白,是开发具有潜在抗弓形虫病活性的新药的理想化合物^[21]。本研究团队前期以 ROP18 为靶点,通过基于结构的药物设计方法,也已成功构建了靶向其蛋白激酶活性位点的药效团模型,并筛选到 32 种靶向抑制剂,为后续基于 ROP18 的抗弓形虫药物先导物研发奠定了基础^[22-24]。

2.3 靶向于弓形虫脂肪酸合成 弓形虫所需脂肪酸是由虫体顶质体结构合成,对弓形虫的生长发育至关重要。在生物体中脂肪酸可分为 I 型脂肪酸(FAS I)和 II 型脂肪酸(FAS II),其中 FAS I 存在于人和高等动物体内,FAS II 仅存在于细菌及一些原生动物的,如疟原虫,刚地弓形虫等,因此 FAS II 可成为弓形虫治疗的潜在靶点。刚地弓形虫烯酰还原酶(TgENR)是脂肪酸合成最后步骤中的关键催化酶,McLeod 团队以 TgENR 为靶点合成了三氯生,体外实验表明其能够在低

浓度下可抑制弓形虫生长^[25]。然而三氯生的溶解度和口服生物利用度低,其无法有效杀伤弓形虫速殖子和包囊。El-Zawawy 等^[26-27]设计出基于纳米脂质体的三氯生传递系统,该系统显著提高了药物的吸收率,体内低剂量下即可有效抑制小鼠组织内的弓形虫速殖子和脑内包囊。Stec 对三氯生的 C-5' 和 C-4' 位点进行修饰设计出一系列三氯生类似物,其中化合物 16c 生物活性高,副作用小,是一种前景较好的抗弓形虫感染的药物骨架^[28]。

2.4 靶向于弓形虫速殖子向缓殖子转化 作用位点弓形虫速殖子向缓殖子的转化是弓形虫致病的中心环节,组蛋白乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶在其转化过程中发挥重要作用。组蛋白去乙酰化酶(TgHDAC3)是有效抑制弓形虫活性的药物靶点,研究发现环肽 FR235222 可靶向 TgHDAC3,使得弓形虫组蛋白 H4 超乙酰化,可在体外诱导弓形虫速殖子转化为缓殖子并抑制其生长^[29]。近期研究报道 JF363 可靶向抑制 TgHDAC6,体内给药显著提高小鼠在弓形虫感染急性期和慢性感染期的存活率^[30]。咯利普兰是一种磷酸二酯酶-4(PDE4)抑制剂,其可通过调节免疫活性干扰弓形虫速殖子向缓殖子的相互转化,并显著降低慢性感染小鼠大脑中的囊肿数量^[31]。胍那那是一种 FDA 批准的抗高血压药物,能够通过抑制弓形虫的去磷酸化来干扰速殖子和缓殖子转化阶段的翻译控制起始因子 2(TgeIF2),可保护小鼠免受急性弓形虫病的侵害,并减少慢性感染小鼠的脑囊肿数量^[32]。此外,热休克蛋白在弓形虫速殖子向缓殖子转化过程中激活,参与弓形虫在宿主内的生长分化过程,是抗弓形虫药物设计的潜在靶点。Hsp60 可参与弓形虫呼吸相关通路过程,而 Hsp70 可以通过调控弓形虫的速殖子和慢殖子的转化来促进缓殖子的形成^[33]。Ashwinder 等^[34]利用同源建模的方法预测了 Hsp60 和 Hsp70 的三维结构,筛选出刚地弓形虫 Hsp60 和 Hsp70 活性位点,并有望开发出 Hsp60 和 Hsp70 的抑制剂,用于弓形虫病的治疗。

2.5 靶向于寄生虫线粒体电子传递通路 在顶复门寄生虫中,线粒体电子传递链对寄生虫的能量产生与代谢产生至关重要^[35]。线粒体细胞色素 bc1 复合物(bc1)是线粒体电子传递链中的一种重要组分,bc1 抑制剂可结合复合物中氢醌的氧化位点(Q_o)和还原位点(Q_i),阻碍寄生虫呼吸作用,最终导致寄生虫死亡,因此 bc1 是弓形虫病、疟疾和巴贝斯虫病等多种顶复门寄生虫感染疾病的药物靶点^[36-39]。阿托伐喹酮是复合物 Q_o 位点抑制剂,目前在临床上可用于弓形虫病的治疗,然而弓形虫耐药性的出现限制了其应用^[40]。内啡肽样喹诺酮类药物(ELQ)是 4-(1H)-喹诺酮类衍生物,靶向于复合物 Q_i 位点。体外实验表明化合物 ELQ-271 和 ELQ-316 抗弓形虫效果较好,其可分别在 0.100 nm 和 0.007 nm 的低剂量下达到半数致死量,在高剂量 10 μM 下仍未显示出细胞毒性,且其不抑制人细胞色素 bc1。体内实验表明感染弓形虫 ME49 株(II 型)5 周后,分别连续 16 d 给予 ELQ-271、ELQ-316,两种化合物的给药剂量均为 5 及 25 mg/kg,结果显示 ELQ-271 给药后小鼠的脑内包囊数量分别减少了 87%,84%,ELQ-316 给药后小鼠的脑内包囊数量分别减少了 76%,88%^[41]。McConnell 报道化合物 ELQ-400 可抑制复合物 Q_o 和 Q_i 位点,小鼠感染 I 型弓形虫虫株后,将 ELQ-400 按 5 mg/kg 的剂量连续 5 d 口服给药,感染

小鼠全部存活,且感染小鼠脾脏和脑组织中均未检测到弓形虫DNA^[42]。此外,喹诺酮类衍生物RMB060可减少HFF感染弓形虫株Me49后缓殖子特异蛋白BAG1的表达^[43]。

2.6 靶向于弓形虫DNA同源重组修复途径 DNA损伤可分为DNA单链断裂(single-strand breaks,SSBs)和DNA双链断裂(Double strand breaks,DSBs),其中DNA双链断裂对生物体损伤最为严重,其可影响DNA转录、复制和基因组完整性^[44]。DNA损伤修复途径可包括同源重组修复(Homologous Recombination Repair, HRR)和非同源重组修复(Non-homologous end joining, NHEJ)。在哺乳动物和酵母菌中发现,弓形虫基因组包含39个编码序列,其中序列中81个基因与HRR有关,因此同源重组修复在弓形虫DNA损伤中发挥重要作用^[45]。同源重组过程高度复杂,在重组过程中的每步都需要特定蛋白。因此靶向于弓形虫同源重组修复途径的关键蛋白是弓形虫药物开发的另一重要靶点。在同源重组修复途径中,RAD51蛋白是以ATP依赖性方式负责同源配对和DNA链交换反应的中心重组酶,通过BRCA1、BRCA2、PLK1、RAD51旁系同源物或其他调节剂,在翻译后水平参与DNA损伤感应及细胞周期相关信号通路,从而对DNA损伤进行修复。人类和虫体中都普遍存在RAD51蛋白,因此开发出物种特异性的RAD51蛋白抑制剂成为抗弓形虫药物设计的新思路。近期研究发现了针对寄生虫RAD51蛋白的抑制剂,4,4'-二异硫氰二苯乙烯-2,2'-二磺酸(DIDS),它可通过抑制RAD51,阻止DNA损伤修复过程进而杀伤溶组织内阿米巴原虫,并减弱了阿米巴原虫的囊化过程^[46]。Vydyam等^[47]报道了一种新型化合物B02,与疟原虫PfRad51蛋白的三级结构具有较高的亲和力,它可使PfRad51的ATP酶及DNA链交换反应失活,使得PfRad51蛋白无法识别染色体中受损的DNA,对恶性疟原虫3D7和多重耐药疟原虫Dd2均有抑制作用。目前未见关于弓形虫RAD51抑制剂的报道,但RAD51抑制剂在其他寄生虫的应用可为弓形虫抑制剂研发提供借鉴意义,为抗弓形虫药物的开发提供潜在靶点。

PIKK蛋白家族包括DNA-PKcs、ATM和ATR,在弓形虫内参与细胞周期检查点维护、DNA损伤修复和端粒维护等,在DNA损伤的反应中发挥重要作用,是潜在的抗弓形虫药物靶点^[45,48]。咖啡因是一种能够抑制PIKKs的广谱激酶抑制剂化合物,当咖啡因作用于感染的HFF细胞时,它可以显著抑制细胞内速殖子复制,在200 μmol/L时其可显著抑制速殖子的生长,在浓度为800 μmol/L时,可完全抑制速殖子生长^[49]。化合物NU7026是一种DNA-PKcs抑制剂,但它对弓形虫的抑制作用较小,其化合物结构仍需进一步优化来提高抗虫效率^[50]。KU-55933是一种ATM激酶抑制剂,其可抑制ATM激酶对H2AX磷酸化从而抑制DSB损伤修复。研究表明它以剂量依赖的方式有效阻断细胞内速殖子的生长(IC₅₀ = 2.15 μmol/L)。当抑制剂浓度达到10 μmol/L时,其对宿主细胞活力并没有影响^[49]。此外,弓形虫ATM激酶与人类ATM激酶有很大的不同,这可能使其成为抗弓形虫药物的有效靶点。

3 展望

弓形虫是人类和家畜感染率最高的寄生虫之一,不仅对人类健康造成严重危害,而且对畜牧产业造成大量损失。目前仍无高效低毒的药物用于弓形虫急性和慢性感染的预防和治疗,

弓形虫急性感染和慢性感染的治疗仍是抗弓形虫药物研发的重点和难点。因此寻找新的靶点,研发靶点专一、安全性高、效果好的新型抗弓形虫急、慢性感染药物仍是未来弓形虫药物发展的方向。

【参考文献】

- [1] Djurkovic-Djakovic O, Dupouy-Camet J, Van Der Giessen J, et al. Toxoplasmosis: Overview from a One Health perspective [J]. Food Waterborne Parasitol, 2019, 15: e00054.
- [2] Molan A, Nosaka K, Hunter M, et al. Global status of *Toxoplasma gondii* infection: systematic review and prevalence snapshots [J]. Trop Biomed, 2019, 36(4): 898-925.
- [3] Dong H, Su R, Lu Y, et al. Prevalence, risk factors, and genotypes of *Toxoplasma gondii* in Food Animals and Humans (2000-2017) From China [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 2108.
- [4] Dubremetz JF, Garcia-Reguet N, Conseil V, et al. Apical organelles and host-cell invasion by Apicomplexa [J]. Int J Parasitol, 1998, 28(7): 1007-1013.
- [5] Ldeur CG, Stanway RR, Chaussepied M, et al. Intracellular survival of apicomplexan parasites and host cell modification [J]. Int J Parasitol, 2009, 39(2): 163-173.
- [6] Portes J, Barrias E, Travassos R, et al. *Toxoplasma gondii* mechanisms of entry into host cells [J]. Front Cell Infect Mi, 2020, 10: 294.
- [7] Cardew EM, Verlinde C, Pohl E. The calcium-dependent protein kinase 1 from *Toxoplasma gondii* as target for structure-based drug design [J]. Parasitology, 2018, 145(2): 210-218.
- [8] Ojo KK, Larson ET, Keyloun KR, et al. *Toxoplasma gondii* calcium-dependent protein kinase 1 is a target for selective kinase inhibitors [J]. Nat. Struct, 2010, 17(5): 602-607.
- [9] Doggett JS, Ojo KK, Fan E, et al. Bumped kinase inhibitor 1294 treats established *Toxoplasma gondii* infection [J]. Antimicrob Agents CH, 2014, 58(6): 3547-3549.
- [10] Muller J, Aguado-Martinez A, Ortega-Mora LM, et al. Development of a murine vertical transmission model for *Toxoplasma gondii* oocyst infection and studies on the efficacy of bumped kinase inhibitor (BKI)-1294 and the naphthoquinone buparvaquone against congenital toxoplasmosis [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(8): 2334-2341.
- [11] Vidadala RS, Rivas KL, Ojo KK, et al. Development of an orally available and Central Nervous System (CNS) penetrant *Toxoplasma gondii* Calcium-Dependent Protein Kinase 1 (TgCDPK1) inhibitor with minimal human Ether-a-go-go-Related Gene (hERG) activity for the treatment of Toxoplasmosis [J]. J Med Chem, 2016, 59(13): 6531-6546.
- [12] Rutaganira FU, Barks J, Dhason MS, et al. Inhibition of Calcium Dependent Protein Kinase 1 (CDPK1) by pyrazolopyrimidine analogs decreases establishment and reoccurrence of central nervous system disease by *Toxoplasma gondii* [J]. J Med Chem, 2017, 60(24): 9976-9989.
- [13] Imhof D, Anghel N, Winzer P, et al. In vitro activity, safety and in vivo efficacy of the novel bumped kinase inhibitor BKI-1748 in non-pregnant and pregnant mice experimentally infected with *Neospora caninum* tachyzoites and *Toxoplasma gondii* oocysts [J]. Int J Parasitol-Drug, 2021, 16: 90-101.

- [14] Debare H, Moire N, Baron F, et al. A novel Calcium-Dependent Protein Kinase 1 inhibitor potently prevents *Toxoplasma gondii* transmission to fetuses in mouse [J]. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2021, 26(14): 4203.
- [15] Behnke MS, Khan A, Wootton JC, et al. Virulence differences in *Toxoplasma* mediated by amplification of a family of polymorphic pseudokinases [J]. *PNAS*, 2011, 108(23): 9631-9636.
- [16] Butcher BA, Fox BA, Rommereim LM, et al. *Toxoplasma gondii* rho-trypan kinase ROP16 activates STAT3 and STAT6 resulting in cytokine inhibition and arginase-1-dependent growth control [J]. *PLoS pathogens*, 2011, 7(9): e1002236.
- [17] Blader IJ, Saeij JP. Communication between *Toxoplasma gondii* and its host; impact on parasite growth, development, immune evasion, and virulence [J]. *APMIS*, 2009, 117(5-6): 458-476.
- [18] Chen L, Christian DA, Kochanowsky JA, et al. The *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP16 acts in cis and trans, and suppresses T cell responses [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20181757.
- [19] Steinfeldt T, Konen-Waisman S, Tong L, et al. Phosphorylation of mouse immunity-related GTPase (IRG) resistance proteins is an evasion strategy for virulent *Toxoplasma gondii* [J]. *PLoS biology*, 2010, 8(12): e1000576.
- [20] Simpson C, Jones NG, Hull-Ryde EA, et al. Identification of small molecule inhibitors that block the *Toxoplasma gondii* rho-trypan kinase ROP18 [J]. *ACS Infect Dis*, 2016, 2(3): 194-206.
- [21] Molina D, Cossio-Perez R, Rocha-Roa C, et al. Protein targets of thiazolidinone derivatives in *Toxoplasma gondii* and insights into their binding to ROP18 [J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 856.
- [22] Yin K, Zhao G, Xu C, et al. Prediction of *Toxoplasma gondii* virulence factor ROP18 competitive inhibitors by virtual screening [J]. *Parasit Vect*, 2019, 12(1): 98.
- [23] 邱潇, 程允堂, 王利磊, 等. 弓形虫毒力效应因子 ROP18 竞争性抑制剂的筛选及亲和活性分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(3): 298-310.
- [24] 尹昆, 寇景轩, 王利磊, 等. 靶向弓形虫毒力决定因子 Rop18 激酶抑制剂的虚拟筛选 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2015, 10(6): 525-530.
- [25] Mcleod R, Muench SP, Rafferty JB, et al. Triclosan inhibits the growth of *Plasmodium falciparum* and *Toxoplasma gondii* by inhibition of apicomplexan Fab I [J]. *Int J Parasitol*, 2001, 31(2): 109-113.
- [26] El-Zawawy LA, El-Said D, Mossallam SF, et al. Triclosan and triclosan-loaded liposomal nanoparticles in the treatment of acute experimental toxoplasmosis [J]. *Exp Parasitol*, 2015, 149: 54-64.
- [27] El-Zawawy LA, El-Said D, Mossallam SF, et al. Preventive prospective of triclosan and triclosan-liposomal nanoparticles against experimental infection with a cystogenic ME49 strain of *Toxoplasma gondii* [J]. *Acta Trop*, 2015, 141(Pt A): 103-111.
- [28] Stec J, Fomovska A, Afanador G A, et al. Modification of triclosan scaffold in search of improved inhibitors for enoyl-acyl carrier protein (ACP) reductase in *Toxoplasma gondii* [J]. *ChemMedChem*, 2013, 8(7): 1138-1160.
- [29] Bougdour A, Maubon D, Baldacci P, et al. Drug inhibition of HDAC3 and epigenetic control of differentiation in Apicomplexa parasites [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(4): 953-966.
- [30] Jublot D, Cavailles P, Kamche S, et al. A Histone Deacetylase (HDAC) inhibitor with pleiotropic in vitro anti-toxoplasma and anti-plasmodium activities controls acute and chronic toxoplasma infection in mice [J]. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(6): 3254.
- [31] Afifi MA, Al-Rabia MW. The immunomodulatory effects of rolipram abolish drug-resistant latent phase of *Toxoplasma gondii* infection in a murine model [J]. *J Micro Ultrast*, 2015, 3(2): 86-91.
- [32] Benmerzouga I, Checkley LA, Ferdig MT, et al. Guanabenz repurposed as an antiparasitic with activity against acute and latent toxoplasmosis [J]. *Antimicrob Agents CH*, 2015, 59(11): 6939-6945.
- [33] Toursel C, Dzierszinski F, Bernigaud A, et al. Molecular cloning, organellar targeting and developmental expression of mitochondrial chaperone HSP60 in *Toxoplasma gondii* [J]. *Mol Biochem Parasit*, 2000, 111(2): 319-332.
- [34] Ashwinder K, Kho MT, Chee PM, et al. Targeting heat shock proteins 60 and 70 of *Toxoplasma gondii* as a potential drug target; in silico approach [J]. *Interdiscip*, 2016, 8(4): 374-387.
- [35] Maclean AE, Bridges HR, Silva MF, et al. Complexome profile of *Toxoplasma gondii* mitochondria identifies divergent subunits of respiratory chain complexes including new subunits of cytochrome bc1 complex [J]. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(3): e1009301.
- [36] Alday PH, Nilsen A, Doggett JS. Structure-activity relationships of *Toxoplasma gondii* cytochrome bc(1) inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Dis*, 2022, 17(9): 997-1011.
- [37] Ampornnanai K, Pinthong N, Oneill P M, et al. Targeting the Ubiquinol-Reduction (Q(i)) site of the mitochondrial cytochrome bc(1) complex for the development of next generation quinolone antimalarials [J]. *Biology*, 2022, 11(8): 1109.
- [38] Chiu JE, Renard I, Pal AC, et al. effective therapy targeting cytochrome bc(1) prevents babesia erythrocytic development and protects from lethal infection [J]. *Antimicrob Agents CH*, 2021, 65(9): e0066221.
- [39] Singh P, Lonardi S, Liang Q, et al. Babesia duncani multi-omics identifies virulence factors and drug targets [J]. *Nat. Microbiol*, 2023, 8(5): 845-859.
- [40] Mcfadden DC, Tomavo S, Berry EA, et al. Characterization of cytochrome b from *Toxoplasma gondii* and Q(o) domain mutations as a mechanism of atovaquone-resistance [J]. *Mol Biochem Parasit*, 2000, 108(1): 1-12.
- [41] Doggett JS, Nilsen A, Forquer I, et al. Endochin-like quinolones are highly efficacious against acute and latent experimental toxoplasmosis [J]. *PNAS*, 2012, 109(39): 15936-15941.

力,以培养具有实践能力和综合素质的医学专业学生。同时,建立良好的评价反馈机制,促进教师和学生之间的互动和合作,不断提高教学质量和教学效果。

2.6 加强思政教育 高校思想政治工作关系高校培养什么样的人、如何培养人以及为谁培养人这个根本问题。要把思想政治工作贯穿教育教学全过程,实现全程育人、全方位育人,努力开创我国高等教育事业发展新局面。课程思政建设的主要目的是通过教育和教学活动,坚定学生的理想信念,践行社会主义核心价值观,使他们具备正确的价值观、人生观和世界观,成为有理想信念、有社会责任感的新时代青年。历史上,中华民族面临过多种传染病和寄生虫病的威胁,建国后中国在寄生虫病防治方面取得了举世瞩目的成就。可以通过讲授案例,如血吸虫的防治,引导学生思考社会主义制度和民族精神对人体寄生虫防治的积极影响,通过这样的教学内容,可以加深学生对社会主义制度优越性的理解和认同,增强他们的民族自豪感和责任感。同时,也有助于激发学生的爱国情感 and 社会主义信仰,培养他们为国家和民族发展作出贡献的意识和行动。在讲授疟原虫部分时,介绍屠呦呦在研究青蒿素过程中以身试药的故事^[10],激发学生对专业精神的理解和认同。

3 结语

综上所述,随着社会的发展和全球化进程,人体寄生虫病防治面临着新的挑战。人体寄生虫学教学应顺应时代的潮流,根据我国寄生虫谱的变化进行相应调整,同时引入科技手段和注重课程思政建设,为国家培养出具有爱岗敬业和社会责任

感的新时代医务工作者。

【参考文献】

- [1] 计永胜,姚湧,刘森,等. 新疾病防控形势下人体寄生虫学教学内容改革方向[J]. 热带病与寄生虫学,2018(4):236-237.
- [2] 朱国鼎,高琪,曹俊. 取不易守更难:我国巩固消除疟疾成果面临的挑战[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2022,34(2):109-111,114.
- [3] 张玺,姜鹏,刘若丹,等. “一带一路”背景下增加输入性寄生虫病教学内容的建议[J]. 中国病原生物学杂志,2018,13(3):322-323.
- [4] 诸欣平,苏川. 人体寄生虫学[M]. 第9版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [5] 杜宇,苏建荣,王建成. 人体寄生虫学教学课程面临的问题和对策[J]. 检验医学与临床,2020(16):2426-2428.
- [6] 潘楠. “新医科”背景下医学高校师资队伍建设的问题与对策[J]. 就业与保障,2020,243(1):132-133.
- [7] 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所. 2015年全国人体重点寄生虫病现状调查报告[M]. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [8] 李珍琦,王召阳. 线上线下相融合的混合式教学模式探究:基于“智慧学伴”平台的课堂教学结构变革[J]. 中国教育信息化,2021(13):82-87.
- [9] 宋元明. “人工智能+医学”新医科人才培养探索—以部分高校实践为例[J]. 中国高校科技,2020(8):65-68.
- [10] 李树林. 从屠呦呦获诺奖看我国科技政策威力[J]. 管理观察,2015,35(28):7.

【收稿日期】 2023-09-10 【修回日期】 2023-12-01

(上接 240 页)

- [42] McConnell EV, Bruzual I, Pou S, et al. Targeted structure-activity analysis of endochin-like quinolones reveals potent Qi and Qo site inhibitors of *Toxoplasma gondii* and plasmodium falciparum cytochrome bc(1) and identifies ELQ-400 as a remarkably effective compound against acute experimental Toxoplasmosis [J]. ACS Infect Dis, 2018, 4(11):1574-1584.
- [43] Ramseier J, Imhof D, Anghel N, et al. Assessment of the activity of decoquinate and its quinoline-o-carbamate derivatives against *Toxoplasma gondii* in vitro and in pregnant mice infected with *T. gondii* oocysts [J]. Molecules, 2021, 26(21):6393.
- [44] Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Unsal-Ka maz K, et al. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints [J]. Annu Rev Biochem 2004, 73:39-85.
- [45] Fenoy IM, Bogado SS, Contreras SM, et al. The Knowns Unknowns: Exploring the Homologous Recombination Repair Pathway in *Toxoplasma gondii* [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 627.
- [46] Kelso AA, Waldvogel SM, Luthman AJ, et al. Homologous recombination in protozoan parasites and recombinase inhibitors [J]. Front Microbiol, 2017, 8:1716.
- [47] Vydyam P, Dutta D, Sutram N, et al. A small-molecule inhibitor of the DNA recombinase Rad51 from *Plasmodium falciparum* synergizes with the antimalarial drugs artemisinin and chloroquine [J]. J Biol Chem, 2019, 294(20):8171-8183.
- [48] Menolfi D, Zha S. ATM, DNA-PKcs and ATR: shaping development through the regulation of the DNA damage responses [J]. Genome Instab Dis, 2020, 1:47-68.
- [49] Munera Lopez J, Ganuza A, Bogado SS, et al. Evaluation of ATM kinase inhibitor KU-55933 as potential anti-*Toxoplasma gondii* agent [J]. Front Cell Infect Mi, 2019, 9:26.
- [50] Dittmar AJ, Drozda AA, Blader IJ. Drug repurposing screening identifies novel compounds that effectively inhibit *Toxoplasma gondii* growth [J]. mSphere, 2016, 1(2):e00042-15.

【收稿日期】 2023-08-14 【修回日期】 2023-11-01