

文章编号: 1000-7423(2008)-01-0058-05

【综述】

# 吡喹酮对血吸虫电压门控 $\text{Ca}^{2+}$ 通道作用的研究进展

张玲, 周晓农\*

**【摘要】** 吡喹酮抗血吸虫成虫的药理作用与  $\text{Ca}^{2+}$  稳态的破坏有直接关系。电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道 (VGCC) 是调节细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平的重要参与者。研究显示  $\text{Ca}^{2+}$  通道的亚基可能是吡喹酮的作用靶点。本文就血吸虫以及扁形动物门的其他寄生虫的 VGCC 的结构和功能, 以及  $\text{Ca}^{2+}$  通道的亚基在吡喹酮抗血吸虫作用机制的研究进展进行综述, 以期为抗血吸虫新药研究提供参考。

**【关键词】** 吡喹酮;  $\text{Ca}^{2+}$  通道; 电压门控; 血吸虫

中图分类号: R383.2, R383.3

文献标识码: A

## Research Progress on the Action of Praziquantel on Voltage-gated $\text{Ca}^{2+}$ Channel in Schistosomes

ZHANG Ling, ZHOU Xiao-nong\*

(National Institute of Parasitic Diseases, Chinese Center for Disease Control and Prevention; Laboratory of Parasite and Vector Biology, MOH, China; WHO Collaborating Centre of Malaria, Schistosomiasis and Filariasis, Shanghai 200025, China)

**【Abstract】** Pharmacological actions of praziquantel against schistosome adult worms are thought to be directly linked to the disruption of  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis. The voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channel is an important factor in regulating the intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  level. Studies have revealed that  $\text{Ca}^{2+}$  channel subunits may be the target for the action of praziquantel. This review summarizes the progress on the structure and function of the  $\text{Ca}^{2+}$  channel of *Schistosoma* spp and other Platyhelminths as well as the role of  $\text{Ca}^{2+}$  channel in action of praziquantel.

**【Key words】** Praziquantel;  $\text{Ca}^{2+}$  channel; Voltage-gated; Schistosome

\* Corresponding author, E-mail: ipdzhouxn@sh163.net

吡喹酮 (praziquantel, PZQ) 是目前可用于治疗埃及、曼氏、日本、间插和眉公血吸虫病的唯一药物。血吸虫成虫与吡喹酮接触后, 迅即活动兴奋, 继而肌肉挛缩和皮层损害, 这些药理作用均与其对虫体  $\text{Ca}^{2+}$  稳态的破坏有关。为了探讨吡喹酮的抗血吸虫作用机制, 国内外进行了大量研究并对研究进展作了综述<sup>[1-5]</sup>。关于吡喹酮作用机制的研究, 近年来对血吸虫以及其他扁形动物门寄生虫的电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道 (voltage-gated calcium channel, VGCC) 的结构和功能, 以及 VGCC 的亚基在吡喹酮抗血吸虫机制中的作用引起广泛关注。本文就这方面的研究进展作一综述, 以供抗血吸虫作用机制研究的参考。

### 1 吡喹酮对血吸虫钙稳态的影响

作者单位: 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所, WHO 疟疾、血吸虫病和丝虫病合作中心; 卫生部寄生虫病原与媒介生物学重点实验室, 上海 200025

\* 通讯作者, E-mail: ipdzhouxn@sh163.net

$\text{Ca}^{2+}$  是细胞内分布极为广泛的信号分子, 在许多细胞应答过程中起重要的第二信使作用, 它直接或间接调节激动细胞的所有反应, 包括肌细胞的收缩。吡喹酮作用于血吸虫成虫后, 3 种主要药理效应即活动兴奋、肌肉挛缩和皮层损害都与  $\text{Ca}^{2+}$  密切相关。体外实验结果表明, 培养液中如无  $\text{Ca}^{2+}$ , 则吡喹酮不能引起虫体的兴奋、挛缩、皮层损害和抗原暴露。进一步的研究结果表明, 吡喹酮作用于日本血吸虫成虫后, 可以改变  $\text{Ca}^{2+}$  在虫体内的分布, 即皮层细胞质的  $\text{Ca}^{2+}$  量减少, 而肌肉内的  $\text{Ca}^{2+}$  则增加, 并认为此种  $\text{Ca}^{2+}$  稳态被破坏与吡喹酮作用于血吸虫成虫的 3 种主要药理效应有关<sup>[6]</sup>。

吡喹酮如何破坏成虫  $\text{Ca}^{2+}$  稳态的确切机制尚不清楚, 但有一些试验结果表明, 血吸虫的皮层和肌纤维膜含有吡喹酮敏感位点<sup>[7]</sup>。吡喹酮对血吸虫成虫挛缩作用分为两个阶段, 先是虫体痉挛收缩, 然后是麻痹。尽管去皮层虫体对吡喹酮仍有反应, 然而, 与完整虫

体用高浓度镁洗涤后虫体的收缩不同, 去皮层虫体仅有第一个阶段的收缩, 没有麻痹阶段, 表明皮层位点对于完整反应是必须的。

$\text{Ca}^{2+}$  信号传导途径中的参与者被认为能够调节细胞间的  $\text{Ca}^{2+}$  水平和介导  $\text{Ca}^{2+}$  稳态效应<sup>[2]</sup>。这些参与者包括受体(三磷酸肌醇受体和肉桂碱受体)、 $\text{Ca}^{2+}$  通道、细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  缓冲液、 $\text{Ca}^{2+}$  泵、 $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白、 $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白、 $\text{Ca}^{2+}$  敏感酶以及线粒体, 它们共同调节细胞内外  $\text{Ca}^{2+}$  平衡。这些参与者和介导者如何与吡喹酮作用, 有关的研究较少。经吡喹酮作用(损害)后, 曼氏血吸虫成虫皮层的糖蛋白分子增加, 分子旁化扩散系数升高, 脂膜的流动性增加<sup>[8]</sup>。这些变化可引起  $\text{Ca}^{2+}$  膜通透性改变或间接地作用于受体和通道。体外试验, 浓度为 100  $\mu\text{mol/L}$  吡喹酮对曼氏血吸虫虫体匀浆的( $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ )ATP 酶和( $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ )ATP 酶的活性无作用<sup>[9]</sup>, 但是在体内实验却显示, 日本血吸虫经吡喹酮作用后, 其 ATP 酶活力明显减弱<sup>[10]</sup>。( $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ )ATP 酶和( $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ )ATP 酶是参与调节细胞  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  泵, 故  $\text{Ca}^{2+}$  泵在吡喹酮破坏  $\text{Ca}^{2+}$  稳态中是否起作用尚未确定。此外, 早期试验显示吡喹酮未能起到  $\text{Ca}^{2+}$  载体的作用<sup>[11]</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白的种类很多, 其中一个重要的是钙调蛋白( $\text{Ca}^{2+}$ -CaM), 它是细胞内多功能  $\text{Ca}^{2+}$  受体。用日本血吸虫提取的 CaM 进行观察, 在  $\text{Ca}^{2+}$  存在的条件下, 吡喹酮可与钙调蛋白结合, 使其空间构象被固定<sup>[12]</sup>。但是  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM 所产生的效应大多数是间接的, 必须借助于  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM 蛋白激酶的介导才能起作用, 因此, CaM 是以何种方式受到吡喹酮的影响应做进一步研究。但高浓度的吡喹酮(50  $\mu\text{mol/L}$ )可以延长大鼠心肌作用电位的  $\text{Ca}^{2+}$  依赖平台期, 而此作用电位的平台期是由 VGCC 调控的<sup>[13]</sup>; 再则哺乳动物  $\text{Ca}^{2+}$  通道抑制剂 D-600, 不能抑制吡喹酮引起的血吸虫  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 但可抑制由  $\text{K}^{+}$  升高所引起的肌肉收缩<sup>[8]</sup>。这些间接证据表明血吸虫  $\text{Ca}^{2+}$  通道蛋白的结构和功能可能不同于哺乳动物, 其药理学特性提示了 VGCC 作为吡喹酮作用靶点的可能性, 故有必要对其功能和结构进行深入探讨。

## 2 VGCC 的结构和功能

VGCC 的生理功能是刺激细胞电兴奋。它们对膜上的变化产生应答, 选择性地允许离子按电化学生理梯度通过质膜和内质网膜。VGCC 是离子通道家族很重要的组成部分。除了引起细胞产生动作电位外,  $\text{Ca}^{2+}$  通道还是钙稳态的主要调节者。VGCC 提供  $\text{Ca}^{2+}$  内流的途径, 而  $\text{Ca}^{2+}$  内流可以引起兴奋-收缩和兴奋-分泌, 也为肌肉、神经和其他兴奋细胞提供  $\text{Ca}^{2+}$  依赖过程。所以,  $\text{Ca}^{2+}$  通道对于维持细胞的正常功能是必需的。

经过纯化、克隆和测定表明, VGCC 是由多个亚基构成的复合体, 由 1、2、 $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成。

1 亚基是离子通道的主要功能单位, 1 亚基是一条跨膜多肽, 一般由 1 800 ~ 2 000 个氨基酸组成, 包括 4 个跨膜功能区(domain ~ ), 每个功能区含有 300 个氨基酸, 组成 6 个螺旋区段(S1 ~ S6), 除 S4 为亲水性跨膜螺旋片段外, 其余 5 个均为疏水性跨膜螺旋片段。位于 S5、S6 间的一段氨基酸序列部分贯穿膜内, 是形成亲水性孔道而使离子选择性通过的部分, 称为孔道区(pore region)或 P 区(P loop)。S4 肽段含有带正电荷的氨基酸残基, 对膜电位变化敏感, 起电压传感器作用。1 亚基可以单独行使  $\text{Ca}^{2+}$  通道的功能, 但其他亚基可以改变  $\text{Ca}^{2+}$  通道特性, 如  $\beta$  亚基存在多种蛋白激酶磷酸化位点, 可参与细胞内蛋白的相互调节, 并对 VGCC 特性产生影响; 2 和  $\alpha$  亚基可以增加  $\text{Ca}^{2+}$  电流的幅度和通道开放率。

根据  $\text{Ca}^{2+}$  电流性质可以将 VGCC 分为两大类, 即脊椎动物细胞的低压激活型(low voltage activated, LVA)和无脊椎动物细胞的高压激活型(high voltage activated, HVA)。HVA 型可进一步分为 L-型和非 L-型两个亚型。L-型主要是对二氢嘧啶类敏感的  $\text{Ca}^{2+}$  通道, 其余不敏感的都归到非 L-型。药理学上对于 L-型和非 L-型的区分在无脊椎动物门并不明显, 主要依据 1 亚基在异源表达体系中对于 L-型阻滞剂的敏感性决定<sup>[14]</sup>。

在 LVA 型通道中, 与 1 亚基有关的辅助亚基包括 2/、 $\alpha$  和  $\beta$  亚基, 这些蛋白都是 1 亚基重要的调节者。细胞内的  $\beta$  亚基是  $\text{Ca}^{2+}$  通道的重要成分。当与 1 亚基共同表达时,  $\beta$  亚基可以增加电流密度和配体结合力。它们参与了 1 亚基膜运输, 至少部分掩盖了内质网上 1 亚基的停滞位点<sup>[15]</sup>。变异型的  $\text{Ca}^{2+}$  通道  $\alpha$  亚基(Cav v)会对通道的生理作用产生影响, 如依赖电压的通道激活状态、失活的稳定状态、失活的速率以及去极化后膜电位恢复到静止状态的速率<sup>[16]</sup>。

以往的实验结果提示,  $\beta$  亚基与 1 亚基结合位点是在“相互作用区域”(alpha interaction domain, AID), 位于 1 亚基 Domain 和 之间形成的在细胞内的环(loop)。在  $\beta$  亚基也有类似的结构, 即“相互作用区域”(beta interaction domain, BID)<sup>[17]</sup>, BID 序列片段大小为 42 个氨基酸。BID 是  $\beta$  亚基的基本结构, 它跨越 SH3 结构域(src homology 3, SH3)和 GK 结构域(guanylate kinase, GK)以及与连接它们的桥(HOOK domain), 包含两个折叠。这两个折叠是 SH3 结构域和 GK 结构域的组成部分。http://www.cnki.net

同源模拟提示,  $\beta$  亚基是与膜有关的鸟苷酸激酶

家族(membrane associated guanylate kinase, MAGUK)蛋白的成员。MAGUKs 常集中在神经突触,在聚集离子通道和神经传导受体方面起重要作用<sup>[18, 19]</sup>。MAGUKs 由 1 个或几个位于 N 端的属于 SH3 结构域的盘状同源区域 PDZ 结构域(包括 3 个蛋白质: PSD-95、DLG-A、ZQ-1)、1 个 HOOK 结构域和 1 个类 GK(GK-like) 结构域构成。近期对 亚基保守部分的晶体结构试验显示, 亚基确实是 MAGUK 家族的成员, 尽管它的组成很奇特。例如, 亚基明显没有 MAGUKs 的 N 端的 PDZ 结构域, 而 SH3 结构域和 GK 结构域已经被修饰, GK 结构域缺乏核苷酸结合位点<sup>[20]</sup>。

### 3 血吸虫 VGCC 通道亚基

近年来对血吸虫  $Ca^{2+}$ 通道亚基的结构和功能研究取得了一些进展。从曼氏血吸虫成虫的 cDNA 中用末端快速扩增-PCR(RACE-PCR)克隆 3 个曼氏血吸虫成虫的 HVA  $Ca^{2+}$ 通道 亚基的亚型。根据其结构, 两个属于非 L 型 亚基, 一个属于 L 型 亚基。血吸虫的亚基的亚型与其他已知的无脊椎动物不同, 它们都是只存在一个非 L 型 亚基和一个 L 型 亚基<sup>[21]</sup>, 而且还发现曼氏血吸虫和日本血吸虫至少包含两个 亚基<sup>[22, 23]</sup>。这个发现很有趣, 因为其他无脊椎动物基因组都只存在一个保守型的 亚基。血吸虫的这个 Cav v 虽然属于 亚基家族, 但是却具有独特的结构和功能特征, 即它们比其他 亚基的氨基酸要多出 25%~30%, 而结构特征最大的不同是在 BID 保守区域。其他 亚基 BID 保守区域中具有两个高度保守的丝氨酸残基(S), 它们构成了保守的蛋白激酶 C(PKC)的磷酸化位点。而在血吸虫的 Cav v 却未发现, 相应的位点被丙氨酸(A)和胱氨酸(C)替换。

作为 亚基家族成员, Cav v 可以用典型的方式调节 1 亚基的功能, 如在超极化方向改变电流/电压的关系。血吸虫 Cav v 也显示有新的功能<sup>[22]</sup>, 即保守型 亚基与 1 亚基共同表达可以增强电流, 而在爪蟾卵母细胞(xenopus oocyte)表达系统中, Cav v 与水母(CyCav1)或人类(Cav2.3) 1 亚基共表达均可导致电流急剧降低。同时, Cav2.3 与 Cav v 的共表达, 在 100 nmol/L 吡喹酮存在条件下,  $Ca^{2+}$ 的峰电流明显增加。其他的  $Ca^{2+}$ 通道 亚基包括保守的血吸虫 亚基, 都没有赋予哺乳类 1 亚基对吡喹酮的敏感性。这些结果提示血吸虫变异的 Cav v 与吡喹酮的作用有关。

利用定点突变技术作进一步的观察结果表明<sup>[24]</sup>, 替换后的曼氏血吸虫 Cav v BID 中具有了两个或两个之一的丝氨酸位点, 重建了保守 PKC 位点, 则替换后产生的 亚基像其他  $Ca^{2+}$ 通道的保守 亚基一样, 可

以增强电流, 不再赋予对吡喹酮的敏感性。双重突变后, 丙氨酸(A)和胱氨酸(C)的位点完全由两个丝氨酸(S) 替换而且重建了第 2 个保守的 PKC 序列, 显示 Cav v 新效应是由于 BID 区域 PKC 位点缺失而不仅是丝氨酸缺失导致的。根据这些结果, 提出血吸虫 Cav v 特殊调节作用和药理学敏感性是由于保守的 PKC 磷酸化位点缺失造成。在关键区域, 几个或单个氨基酸残基的改变可以引起药理学敏感性和受体及通道功能的变化<sup>[25]</sup>。

如果发现血吸虫 Cav v 确实参与了吡喹酮的作用, 而且在 BID 中重新建立保守的 PKC 位点能够消除吡喹酮敏感性, 那么血吸虫的抗性株应该获得一个或两个 BID 中丝氨酸的突变。但是利用 Northern 印迹(Northern blotting) 分析观察曼氏血吸虫敏感株和抗性株<sup>[26]</sup>, 在 mRNA 水平上, Cav v BID 既无主要结构的变化, 也无表达量的变化。提示在该实验中获得吡喹酮抗性的虫株与 Cav v 无关。然而对于吡喹酮易感性降低的埃及分离株具有不同的稳定性, 表明获得吡喹酮抗性可能存在多种机制<sup>[27]</sup>。有必要进一步探讨对吡喹酮敏感性不同的虫株和虫期的 Cav v 在组织中的定位和分布, 因为以前的研究证实吡喹酮的敏感位点是在血吸虫的皮层和肌纤维膜。

### 4 其他蠕虫变异的 亚基

利用 RACE-PCR 技术从猪肉绦虫 cDNA 文库中克隆到保守的和变异的两个 亚基。第 1 个 亚基为 2249 bp, 编码 640 个氨基酸, 序列比对显示与曼氏血吸虫、其他脊椎动物和无脊椎动物的保守 亚基同源性极高。第 2 个 亚基 cDNA 序列与曼氏血吸虫和日本血吸虫的 Cav v 更相似, 为 2272 bp, 编码 809 个氨基酸, 但是在 391~523 处缺失 133 个氨基酸, 与曼氏血吸虫和日本血吸虫的保守的 亚基 BID 中 PKC 磷酸化位点两个丝氨酸(S)相比较, 猪肉绦虫的是天冬氨酸(N)和丙氨酸(A)。通过在扁形动物门涡虫纲两种涡虫 *Dugesia dorotocephala* 和 *Bdelloura candida* 的 cDNA 文库中筛查 Cav v BID 区域并将筛查到的 BID 区域氨基酸序列与曼氏血吸虫和日本血吸虫进行比对, 发现两种涡虫的相应位点是由胱氨酸(C)和丙氨酸(A)替换。此外, 对已公布了全基因组序列的模式生物, 秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)、果蝇(*Drosophila melanogaster*)以及海鞘(*Ciona intestinalis*), 进行两种 亚基同源的 BLAST 搜索, 结果表明这些模式生物仅有一个保守的 亚基<sup>[28]</sup>。吸虫、绦虫, 以及上述提到的涡虫均属于扁形动物门, 目前的研究结果表明, Cav v 可能是扁形动物门特有的亚型。



以往的研究资料和临床实验数据充分证明,吡喹酮治疗扁形动物门的吸虫(肝片形吸虫除外)和绦虫感染是高效、安全的。但是对于其他蠕虫,如线虫则无作用<sup>[29]</sup>。由于吡喹酮抗虫作用具有高度的选择性,推测其靶点可能仅在吸虫和绦虫的特殊基因序列上。血吸虫的基因组和转录组的分析也证实,血吸虫与其他蠕虫(如线虫)没有明显的同源性<sup>[30, 31]</sup>。

## 5 血吸虫 $\text{Ca}^{2+}$ 通道作为药物靶点的验证

鉴于同属扁形动物门的吸虫和绦虫都具有保守的和变异的两个亚基,而动物试验和临床治疗亦证实吡喹酮对它们均有效,故深入了解扁形动物门 VGCC 的结构和功能特征,有可能提供高效特异的抗寄生虫的药物靶点,但目前针对这方面的研究较少。初步研究结果表明,高浓度的脊椎动物 L 型 VGCC 的阻滞剂维拉帕米(verapamil)和硝苯地平(nifedipine)可抑制曼氏血吸虫和另一种棘口吸虫(*Echinostoma caproni*)的产卵率<sup>[32]</sup>。体外试验<sup>[33]</sup>,曼氏血吸虫经  $\text{Ca}^{2+}$ 通道的阻滞剂尼卡地平(nicardipine)和硝苯地平作用 1 h 后,加入吡喹酮(3  $\mu\text{mol/L}$ )孵育过夜,然后移去药液,将虫体用培养液洗涤,重新放置于无药的培养液中继续培养 7~10 d。结果显示约 50%的成虫经过阻滞剂预处理后,即使再与 3  $\mu\text{mol/L}$  吡喹酮作用,亦可重新恢复虫体活动,而 3  $\mu\text{mol/L}$  吡喹酮是杀灭成虫的有效浓度。这些结果与血吸虫  $\text{Ca}^{2+}$ 通道参与吡喹酮作用机制的假设是一致的。上述提到的以及其他的  $\text{Ca}^{2+}$ 通道的阻滞剂或同系化合物很有可能作为未来抗血吸虫药物的候选者。

## 6 结语

吡喹酮破坏血吸虫  $\text{Ca}^{2+}$ 稳态的作用是吡喹酮杀虫的原发反应,同时虫体皮层受损,抗原暴露,受到宿主的免疫攻击。宿主的免疫机制也参与杀虫作用。对于  $\text{Ca}^{2+}$ 稳态调控参与者和介导者,在吡喹酮破坏血吸虫  $\text{Ca}^{2+}$ 稳态过程中如何共同完成药理作用,尚不清楚。血吸虫 VGCC 的变异亚基的功能研究表明它是吡喹酮作用潜在的靶点,在深入了解血吸虫 VGCC 亚基的功能和结构的基础上,开始初步观察了几个 VGCC 的抑制剂杀虫作用。另外,由于 VGCC 的变异亚基在扁平动物门吸虫和绦虫的基因特异性,针对这个潜在的靶点设计的抗寄生虫药物可能对吸虫病和绦虫病都有疗效,虽然还需要进一步的验证,但是 VGCC 在吡喹酮杀虫机制中所起的作用值得深入研究。目前关于吸虫和绦虫  $\text{Ca}^{2+}$ 通道还有许多问题尚不清楚,如是否有特定的  $\alpha_1\beta_2$ 组合构成吡喹酮敏感性通道?吡喹酮是与亚基直接作用,还是与  $\alpha_1/\beta_2$  相互作用,或者

以某种方式与包含变异的亚基  $\text{Ca}^{2+}$ 通道间接作用?这些问题的解决,将有助于深入了解吡喹酮抗血吸虫作用机制。

## 参 考 文 献

- [1] Andrews P. A summary of the efficacy of praziquantel against schistosomes in animal experiments and notes on its mode of action[J]. *Arzneimittelforschung*, 1981, 31(3a): 538-541.
- [2] Day TA, Bennett JL, Pax RA. Praziquantel: The enigmatic antiparasitic[J]. *Parasitol Today*, 1992, 8: 342-344.
- [3] Greenberg RM. Are  $\text{Ca}^{2+}$  channels targets of praziquantel action? [J]. *Int J Parasitol*, 2005, 35: 1-9.
- [4] Jezorski MC, Greenberg RM. Voltage-gated calcium channel subunits from Platyhelminths: potential role in praziquantel action [J]. *Int J Parasitol*, 2006, 36: 625-632.
- [5] Greenberg RM.  $\text{Ca}^{2+}$  signalling, voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels and praziquantel in flatworm neuromusculature[J]. *Parasitology*, 2005, 131(Suppl): 97-108.
- [6] Xiao SH. Study progress on the mode of action of praziquantel against schistosomes[J]. *Chin J Parasitol Parasit Dis*, 2007, 23: 500-510. (in Chinese)  
(肖树华. 吡喹酮抗血吸虫作用的研究进展[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2007, 25: 500-510.)
- [7] Blair KL, Bennett JL, Pax RA. Praziquantel: physiological evidence for its site(s) of action in magnesium-paralyzed *Schistosoma mansoni*[J]. *Parasitology*, 1992, 104: 59-66.
- [8] Lima SF, Vieira LQ, Harder A, et al. Effects of culture and praziquantel on membrane fluidity parameters of adult *Schistosoma mansoni*[J]. *Parasitology*, 1994, 109: 57-64.
- [9] Cunha VM, Noel F. Praziquantel has no direct effect on  $(\text{Na}^+/\text{K}^+)\text{-ATPases}$  and  $(\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+})\text{-ATPases}$  of *Schistosoma mansoni*[J]. *Life Sci*, 1997, 60: 289-294.
- [10] Xiong XK, Zhang Y, Chen ZJ, et al. Histochemical observation on *Schistosoma japonicum* in mice under the effect of praziquantel [J]. *Acta Wuhan Med Coll*, 1980, 9: 22-25. (in Chinese)  
(熊希凯, 张艳, 陈兆浚, 等. 吡喹酮抗日本血吸虫机理的研究-血吸虫组织化学变化的观察[J]. *武汉医学院学报*, 1980, 9: 22-25.)
- [11] Pax R, Bennett JL, Fetterer R. A benzodiazepine derivative and praziquantel: Effects on musculature of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma japonicum*[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives Pharmacol*, 1978, 304: 309-315.
- [12] Pan XQ, Guo Q. Schistosomicidal mechanism of pyquiton and the calmodulin in *Schistosoma japonicum*[J]. *Chin J Parasit Dis Control*, 1990, 3: 38-40. (in Chinese)  
(潘星清, 郭菁. 血吸虫钙调蛋白与吡喹酮杀虫作用机制[J]. *中国寄生虫病防治杂志*, 1990, 3: 38-40.)
- [13] Chubb JM, Bennett JL, Akera T, et al. Effects of praziquantel, a new anthelmintic, on electromechanical properties of isolated rat atria[J]. *J Pharmacol Exp Therapeutics*, 1978, 207: 284-293.
- [14] Jezorski MC, Greenberg RM, Anderson PA. The molecular biology of invertebrate voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels[J]. *J Exp Biol*, 2000, 203: 841-856.
- [15] Bichet D, Cornet V, Geib S, et al. The  $\alpha_1$  loop of the  $\text{Ca}^{2+}$  channel  $\alpha_1$  subunit contains an endoplasmic reticulum retention signal antagonized by the  $\beta$  subunit[J]. *Neuron*, 2000, 25: 177-190.
- [16] Hanlon MR, Wallace BA. Structure and function of voltage-dependent ion channel regulatory  $\beta$  subunits[J]. *Biochemistry*, 2002, 41: 2886-2894.
- [17] Chen YH, Li MH, Zhang Y, et al. Structural basis of the  $\alpha_1\beta_1$ - $\beta_2$  subunit interaction of voltage-gated  $\text{Ca}^{2+}$  channels[J]. *Nature*, 2004, 429: 675-680.
- [18] Dimauro S, Woods DF, Sankar D, et al. Signaling pathways are focused at specialized regions of the plasma membrane by

- scaffolding proteins of the MAGUK family[J]. Bio Essays, 1999, 21: 912-921.
- [19] Strock J, DiverséPierluissi MA.  $\text{Ca}^{2+}$  channels as integrators of G protein-mediated signaling in neurons[J]. Mol Pharmacol. 2004, 66: 1071-1076
- [20] Van Petegem F, Clark KA, Chatelain FC, et al. Structure of a complex between a voltage-gated calcium channel beta-subunit and an alpha-subunit domain[J]. Nature, 2004, 429: 671-675.
- [21] Kohn AB, Lea JM, Roberts-Misterly JM, et al. Structure of three high voltage-activated  $\text{Ca}^{2+}$  channel  $\alpha$  subunits from Schistosoma mansoni[J]. Parasitology, 2001, 123: 489-497.
- [22] Kohn AB, Anderson PA, Roberts-Misterly JM, et al. Schistosome calcium channel beta subunits: Unusual modulatory effects and potential role in the action of the antischistosomal drug praziquantel[J]. J Biol Chem, 2001, 276: 36873-36876.
- [23] Kohn AB, Roberts-Misterly JM, Anderson PA, et al. Specific sites in the beta interaction domain of a schistosome  $\text{Ca}^{2+}$  channel beta subunit are key to its role in sensitivity to the anti-schistosomal drug praziquantel[J]. Parasitology, 2003, 127: 349-356.
- [24] Kohn AB, Roberts-Misterly JM, Anderson PA, et al. Creation by mutagenesis of a mammalian  $\text{Ca}^{2+}$  channel beta subunit that confers praziquantel sensitivity to a mammalian  $\text{Ca}^{2+}$  channel[J]. Int J Parasitol, 2003, 33: 1303-1308.
- [25] Vais H, Atkinson S, Eldursi N, et al. A single amino acid change makes a rat neuronal sodium channel highly sensitive to pyrethroid insecticides[J]. FEBS Lett, 2000, 470: 135-138.
- [26] Valle C, Troiani AR, Festucci A, et al. Sequence and level of endogenous expression of calcium channel beta subunits in Schistosoma mansoni displaying different susceptibilities to praziquantel[J]. Mol Biochem Parasitol, 2003, 130: 111-115.
- [27] William S, Sabra A, Ramzy F, et al. Stability and reproductive fitness of Schistosoma mansoni isolates with decreased sensitivity to praziquantel[J]. Int J Parasitol, 2001, 31: 1093-1100.
- [28] Jezorski MC, Greenberg RM. Voltage-gated calcium channel subunits from platyhelminths: potential role in praziquantel action[J]. Int J Parasitol, 2006, 36: 625-632.
- [29] Cidi D. Chemotherapy of schistosomiasis: an update[J]. Parasitol Today, 1998, 14: 418-422.
- [30] Hu W, Brindley PJ, McManus DP, et al. Schistosome transcriptomes: new insights into the parasite and schistosomiasis[J]. Trends Mol Med, 2004, 10: 217-225.
- [31] LoVerde PT, Hirai H, Merrick JM, et al. Schistosoma mansoni genome project: an update[J]. Parasitol Inter, 2004, 53: 183-192.
- [32] Bonn D. Schistosomiasis: a new target for calcium channel blockers[J]. Lancet Infect Dis, 2004, 4: 190.
- [33] Pica-Mattoccia L, Valle C, Basso A, et al. Cytochalasin D abolishes the schistosomicidal activity of praziquantel[J]. Exp Parasitol, 2007, 115: 344-351.

(收稿日期: 2007-09-20 编辑: 富秀兰)



## 中国寄生虫学与寄生虫病杂志

CHINESE JOURNAL OF PARASITOLOGY AND PARASITIC DISEASES

主办: 中华预防医学会  
 中国疾病预防控制中心寄生虫病预防控制所

[返回首页](#) | [期刊介绍](#) | [编委会](#) | [投稿指南](#) | [欢迎订阅](#) | [广告合作](#) | [下载中心](#) | [留言](#) | [关于我们](#) | [English](#)

在线办公

- [作者在线投稿](#)
- [作者在线查稿](#)
- [专家在线审稿](#)
- [编委在线审稿](#)
- [编辑在线办公](#)
- [主编远程办公](#)

在线期刊

- [最新录用](#)
- [当期目录](#)
- [下期目录](#)
- [过刊浏览](#)
- [Email Alert](#)
- [RSS](#)
- [读者会员服务](#)

文章快速检索

文章检索  [GO](#)

高级检索 | 检索说明



**当期目录**

2007年 25卷 6期

刊出日期 2007-12-30

述评

论著

实验研究

现场研究

综述

学术争鸣

研究简报

病例报告

消息

⏮ 上一期
⏭ 下一期

📄 简期目录
📄 带摘要目录

✓ 合并选中摘要

**述评**

☐ 1 周水森 王漪 汤林华

📄 **2006年全国疟疾形势**

2007 Vol. 25 (6): 439-441 [摘要] ( 35 ) [HTML OKB] [PDF 144KB] ( 53 )

---

**论著**

☐ 2 王中全 逯莉 崔晶 王来 王睿

📄 **旋毛虫抗原基因Ts21的原核表达与重组蛋白鉴定**

2007 Vol. 25 (6): 442-446 [摘要] ( 28 ) [HTML OKB] [PDF 304KB] ( 48 )

新闻公告

- 《中国寄生虫学与寄生虫病杂志》、《国际医... (2007-12-28)
- 关于召开《中国寄生虫学与寄生虫病杂志》、... (2007-12-03)

更多>>

友情链接






更多>>

访问总数: 8099

当前在线: 1

今日访问: 6

欢迎浏览《中国寄生虫学与寄生虫病杂志》主页(网址: [www.jsczz.cn](http://www.jsczz.cn))。点击左下角“文章检索”下的“高级检索”等,可根据“作者”、“关键词”等免费浏览本刊部分已发表的全文。也欢迎作者试用“作者在线投稿”系统投稿,因该系统还在测试过程中,可能会出现不及时应答情况,望作者同时将稿件传一份至编辑部邮箱(E-mail: [jsczz@sh163.net](mailto:jsczz@sh163.net), [jsczz@126.com](mailto:jsczz@126.com))。欢迎作者和读者试用,并提出宝贵意见。