抗寄生虫微管蛋白抑制剂的研究进展

达哇卓玛[1,2]，刘川川[3]，樊海宁[4*]

1. 青海省人民医院 高原临床医学转化中心，青海 西宁 810007
2. 青海大学 医学院 高原医学研究中心，青海 西宁 810001
3. 青海大学附属医院 青海省包虫病研究重点实验室，青海 西宁 810000
4. 青海大学附属医院 肝胆胰外科，青海 西宁 810000

摘 要：微管蛋白抑制剂特异性作用于微管蛋白、干扰细胞有丝分裂、造成细胞周期停滞，从而诱导细胞凋亡。微管蛋白抑制剂按其结合部位可分为作用于秋水仙碱位点、长春花碱位点和紫杉醇位点的抗寄生虫微管蛋白抑制剂。综述了微管蛋白抑制剂抗寄生虫病的研究进展及其作用机制，旨在对抗寄生虫药物的研究提供参考。

关键词：微管蛋白抑制剂；抗寄生虫；秋水仙碱位点；长春花碱位点；紫杉醇位点

中图分类号：R962 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 5515(2024)08 - 2182 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.042

Research progress on microtubule protein inhibitors with antiparasitic effect

DAWA Zhuoma[1,2], LIU Chuanchuan[3], FAN Haining[4]

1. Translational Center for High Altitude Clinical Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China
2. Research Center for High Altitude Medicine, Medical College of Qinghai University, Xining 810001, China
3. Qinghai Province Key Laboratory of Hydatid Disease Research, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, China
4. Department of Hepatobiliary Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810000, China

Abstract: Microtubule protein inhibitors specifically act on microtubules, interfere with cell mitosis, cause cell cycle arrest, and induce cell apoptosis. Microtubule protein inhibitors can be classified as antiparasitic microtubule protein inhibitors that act on colchicine sites, vinblastine sites, and paclitaxel sites according to their binding sites. This article reviews the research progress and its mechanism of microtubule protein inhibitors against parasitic diseases, aiming to provide reference for the study of antiparasitic drugs.

Key words: microtubule protein inhibitor; antiparasitic effect; colchicine binding site; vinorelbine binding site; paclitaxel binding site

微管蛋白抑制剂是一类特异性作用于微管蛋白、干扰细胞有丝分裂、造成细胞周期停滞，从而诱导细胞凋亡的常用化学治疗药物。在抗寄生虫药物中，苯并咪唑类药物是一类具有广谱抗寄生虫作用的杂环化合物，对钩虫、蠕虫、蛔虫均能发挥较好的杀灭作用[1]。一般抗寄生虫微管蛋白抑制剂可选择性与寄生虫微管蛋白结合，阻碍微管聚合，终止细胞周期，通过破坏微管的动态平衡抑制寄生虫干细胞增殖。微管蛋白抑制剂按其结合部位可分为作用于秋水仙碱位点、长春花碱位点和紫杉醇位点的抗寄生虫微管蛋白抑制剂。本文综述了微管蛋白抑制剂抗寄生虫病的研究进展及其作用机制，旨在对抗寄生虫药物的研究提供参考。

1 作用于秋水仙碱位点的抗寄生虫微管蛋白抑制剂

秋水仙碱结合位点抑制剂能够抑制微管蛋白聚合和合成，Howard 等[2]阐明了秋水仙碱结合位点的结合模式，认为秋水仙碱的 3 个甲氧基结合在 β-微管蛋白上，并且与包含 Cysβ239 氨基酸残基的 H7、H8 相邻。α-微管蛋白对该位点的影响主要是位于 B5 和 H5 之间的 loop 区，该区包含能够与秋水仙碱结合位点形成氢键的氨基酸残基 Thrα177 和 Valα181。目前发现了许多结构类型不同的小分子秋水仙碱结合位点抑制剂，如秋水仙碱及其类似物、鬼臼毒素、CA-4、那可丁等。

收稿日期：2024-01-02

基金项目：青海省基础研究计划项目（2023-0302-ZJC-0125）；青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”项目

作者简介：达哇卓玛（1992—），女（藏），青海西宁人，主治医师，博士研究生，研究方向为寄生虫感染。E-mail: dawazhuoma5031@163.com

***通信作者：**樊海宁（1971—），男，甘肃庆阳人，主任医师，博士，研究方向地为方病临床与基础研究。E-mail: fanhaining@medmail.com.cn

1.1　秋水仙碱及其类似物

在高等真核细胞中，秋水仙碱与 α-β 微管蛋白异源二聚体相互作用，通过破坏微管蛋白二聚体在微管末端的组装来抑制微管聚合[3]。在高浓度秋水仙碱作用下，微管原纤维之间的横向接触减少，从而引起微管解聚，导致微管动力学的破坏[4]。有研究显示秋水仙碱对体外和体内培养的克氏锥虫虫体具有显著的杀伤作用[5]，并且秋水仙碱可以剂量相关方式可逆地抑制细胞分裂，一旦从培养基中去除秋水仙碱则细胞分裂恢复正常。有些研究中，克氏锥虫没有表现典型的秋水仙素诱导后的有丝分裂停滞，可能是由于不同生物体对秋水仙碱的反应不同[6]，因此反应差异可能是由于锥虫和哺乳动物微管蛋白关键位置氨基酸组成的差异引起的构象变化导致[7]。秋水仙碱联合吡喹酮治疗小鼠血吸虫病肝纤维化，感染早期药物干预小鼠体质量明显减轻，感染后期干预后小鼠体质量增加被抑制，提示秋水仙碱可抑制血吸虫病灶的生长[8]。秋水仙碱早期治疗可促进肝脏肉芽肿的形成和门静脉的炎症反应，并通过调节成纤维细胞和胶原纤维活性增强促进血吸虫肝纤维化的形成，从而抑制病灶生长[9]。也有研究发现秋水仙碱干预组并没有显著改变血吸虫肝脏病变程度，也没有减少病变胶原蛋白沉积量[10]。因此秋水仙碱早期干预可能通过促进病灶纤维化限制寄生虫的生长繁殖，而在感染后期则通过抑制纤维化来减缓寄生虫对宿主器官的损伤。

贾第鞭毛虫是人类和其他哺乳动物常见肠道寄生虫病。Mariante 等[11]将诺考达唑、秋水仙碱干预贾第鞭毛虫后对其超微结构和附着能力进行观察，光镜下观察到药物干预后鞭毛虫滋养体形态完全畸形，附着能力下降，不能完成细胞分裂，表明贾第鞭毛虫的细胞骨架明显受到秋水仙碱和诺考达唑的影响。Aguirre-Cruz 等[12]发现在感染弓形虫的神经胶质细胞中添加秋水仙碱，可以减少 80%的寄生虫数量，而且秋水仙碱可通过干扰弓形虫复制发挥抗弓形虫作用。研究证明秋水仙碱可抑制疟原裂殖子对红细胞的侵袭，且经秋水仙碱处理的子代疟原虫裂殖子细胞膜下微管的数量和长度减少，证实微管可能是秋水仙碱发挥抗疟作用的靶标[13]。

Azadbakht 等[14]从秋水仙中分离得到秋水仙苷和其他 8 种托酚酮类生物碱，并对其生物活性化合物进行探索，结果表明秋水仙苷和秋水仙碱具有较强的杀利什曼尼原虫作用。将隐孢子虫虫卵与秋水仙碱共孵育，结果显示寄生虫数量减少了 77%，而且秋水仙碱对隐孢子虫的抑制呈浓度相关性[15]。

1.2　康普瑞汀及其衍生物

康普瑞汀与秋水仙碱具有类似的分子结构，都含有 1 个三甲氧基苯基环，可与微管蛋白的秋水仙碱结合位点结合[16]。有学者研究一系列康普瑞汀衍生物的体外抗利什曼原虫活性，结果显示化合物 2a、2d、3a、3e、3d、5a 与亚马逊利什曼原虫、杜氏利什曼原虫、巴西利什曼原虫一起孵育 48 h 后，10 μg/mL 下的寄生虫裂解率达到 90%，50 μg/mL 下的裂解率达到 90%。含有 3,4,5-三甲氧基团的化合物杀利什曼原虫活性最强[17]。

1.3　诺考达唑

诺考达唑是一种微管不稳定药物，可阻止细胞周期，导致贾第鞭毛虫纺锤体微管的解聚[18]。有学者考察诺考达唑对贾第鞭毛虫细胞骨架的影响，发现长时间暴露于高浓度诺考达唑下可导致贾第鞭毛虫腹吸盘碎裂和细胞形状异常，最终导致细胞死亡[11]。Shkoliar 等[19]研究了诺考达唑对 4 种棘球绦虫感染模型鼠的抗棘球蚴作用，结果显示 4 种模型鼠棘球蚴病灶生长均有明显抑制作用。该团队对感染细粒棘球绦虫小鼠以 sc、ip 方式给药干预，发现 24 只接受药物治疗的小鼠中，有 17 只小鼠的病灶细胞基本死亡，囊泡组织塌陷明显，因此诺考达唑表现出较好的抗包虫疗效[20]。但 Chen 等[21]研究显示，微管抑制剂诺考达唑干预后隐孢子虫孢子体对胆道和肠上皮细胞附着和侵袭性无明显影响。

1.4　鬼臼毒素及其衍生物

鬼臼毒素与微管蛋白的秋水仙碱位点结合发挥抗有丝分裂作用。有研究显示，鬼臼毒素能够竞争性地抑制秋水仙碱与微管蛋白的结合，且结合速度比秋水仙碱快。Escudero-Mart ínez 等[22]提取若干鬼臼毒素衍生物，并发现其具有较好的抗利什曼原虫性作用，且 C-7α 位置的羟基是杀死利什曼原虫的结构必需基团。对鬼臼毒素和鬼臼醛衍生物的分子对接研究表明，这些化合物在利什曼原虫微管蛋白的秋水仙碱位点具有相似的结合模式。

1.5　查尔酮类化合物

查尔酮类化合物具有很强的微管蛋白抑制活性，其生物学活性主要是因为结构中含有 α,β-不饱和酮结构。查尔酮衍生物对微管蛋白的抑制作用与秋水仙碱、考布他汀类似物相似。首次被鉴定出的具有抗利什曼原虫活性的查尔酮衍生物是甘草查

尔酮 A，该化合物对前鞭毛体利什曼原虫的体外生长均有较强的抑制作用，且抑制活性与培养时间呈正比，Zhai 等[23]也证实了许多查尔酮类药物均具有利什曼尼杀灭作用，而且查尔酮可以通过改变寄生虫线粒体的超微结构并抑制其功能发挥抗寄生虫作用[24]。Zheoat 等[25]研究了水杨柳中查尔酮的抗锥虫和抗利什曼虫活性，发现 20,40-二甲氧基-60-羟基查尔酮、20,50-二甲氧基-40,60-二羟基查尔酮均具有良好的抗锥虫和抗利什曼虫活性。

查尔酮类衍生物主要作用于滋养体阶段疟原虫，抑制血色素形成，因此对药物敏感型和耐药型恶性疟原虫都表现出潜在活性[26]。甘草查尔酮 A 可体外抑制恶性疟原虫生长，同时将正常红细胞转化为棘型细胞，且抑制疟原虫入侵红细胞可能是抑制疟原虫生长的主要作用机制[27]。Baheka 等[28]合成磺胺类查尔酮库，并进行了体外抗丝虫试验，结果部分磺胺查尔酮具备有效且安全的抗丝虫药的潜力。

1.6 2-甲氧基雌二醇及其衍生物

2-甲氧基雌二醇是一种天然的微管蛋白抑制剂，具有抗肿瘤细胞增殖、抑制血管生成的双重活性[29]。它通过与秋水仙碱位点结合抑制细胞内的微管蛋白聚合，使细胞周期中止于 G_2/M 期，从而诱导细胞凋亡，对多种肿瘤细胞、内皮细胞都具有显著的体外增殖抑制能力和体内抗血管增生活性[30]。2-甲氧基雌二醇在抗寄生虫病研究目前较少，用 2-甲氧基雌二醇处理体外培养的多房棘球绦虫和细粒棘球绦虫后可显著破坏其生发层，且具有剂量相关性，其抗包虫机制尚未完全阐明，可能与寄生虫微管蛋白结合后通过改变微管稳定性破坏其功能有关[31]。

1.7 那可丁及其衍生物

那可丁及其衍生物可以通过阻断肿瘤细胞有丝分裂而发挥抗癌活性。Harikandei 等[32]合成了新型异硫氰酸酯衍生物，对布氏罗得西亚锥虫、克氏锥虫、多诺瓦利什曼原虫和恶性疟原虫 4 种单细胞原虫进行了抗寄生活性测试。7 种异硫氰酸酯类似物对多诺瓦利什曼原虫具有良好的抗性。通过分子对接和吸收、分布、代谢和排泄研究配体分子与布氏锥虫硫酮还原酶活性位点的相互作用，结果显示诺斯卡平衍生物与酶活性位点的结合亲和力显著。

1.8 海洋产物及其衍生物

Fennell 等[33]研究了天然海洋多肽 dolastatin 10、dolastatin 15 以及 10 种 dolastatin 10 为基础的合成化合物对体外培养的恶性疟原虫的杀伤作用。dolastatin 10 具有较强的疟原虫抑制作用，dolastatin 15 抗疟活性较低，auristatin 系列的化合物具有不同的抗疟效果。dolastatin 10 和 auristatin PE 导致寄生虫核分裂阻滞和有丝分裂微管结构明显解体，这些药物的作用机制与长春花碱相似。

2 作用于长春花碱位点的抗寄生虫微管蛋白抑制剂

长春碱类化合物可与微管蛋白尾端的长春碱位点结合，抑制微管聚合，从而影响纺锤体微管的形成，使细胞有丝分裂停滞于 M 期，诱导细胞调亡，具有抗肿瘤、抗真菌等多种活性。该类化合物中现已有长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。长春碱对疟原虫具有很强的活性，并在极低质量浓度下破坏红细胞内寄生虫的正常微管结构[33-34]。Usanga 等[35]报道有丝分裂抑制剂长春碱对恶性疟原虫具有高毒性，在体外培养环境下疟原虫生长受到抑制，且长春碱的作用在疟原虫滋养体阶段。Da Silva 等[36]用长春花碱和紫杉醇治疗克氏锥虫病，长春花碱可引起微管蛋白的显著解聚合，而紫杉醇则稳定微管。长春碱处理引起了克氏锥虫寄生虫体形态的显著改变，而紫杉醇不改变寄生体形态。长春花碱干预后，寄生虫 *α-tubulin* 和 *β-tubulin* mRNA 稳态水平降低 5～9 倍，而其他 mRNA 如 *GADPH* 的水平保持不变，因此长春碱治疗引起的 RNA 水平降低是由微管 mRNA 半衰期的变化介导的。

3 作用于紫杉醇位点的抗寄生虫微管蛋白抑制剂

紫杉醇是微管的特异性稳定剂，能可逆性地结合到 N 端微管蛋白的 P 亚基上，促使微管蛋白迅速、大量聚集成微管，并抑制微管的解聚，稳定微管，使细胞不能形成纺锤体和纺锤丝，从而使细胞中止于 G_2/M 期，抑制细胞的分裂和增殖，从而发挥多种活性作用。有研究将多西他赛、阿霉素、紫杉醇、伏立诺他与囊泡体外培养 1 周后注射到沙鼠腹腔，用磁共振成像和 CT 扫描评价对多房棘球蚴生长和增殖的影响，结果显示多西他赛、紫杉醇可以抑制体内外棘球蚴囊泡的增殖[37]。另外，血吸虫病是肺动脉高压的主要原因。紫杉醇通过抑制 Th2 介导的炎症反应对小鼠血吸虫诱导的肺动脉高压发挥保护作用[38]。

4 其他

姜黄素作为天然存在的酚类衍生物对多种真核细胞（包括癌细胞和多种疟原虫）增殖具有抑制作用。姜黄素可与微管蛋白结合，并诱导微管结构

改变。有学者研究了姜黄素对恶性疟原虫微管的影响，结果姜黄素对寄生虫微管具有浓度相关性，并且姜黄素处理的寄生虫中微管蛋白的影响类似于微管不稳定药物长春碱对恶性疟原虫的作用。而且姜黄素与秋水仙碱之间具有拮抗作用，具有相似的结合位点[39]。姜黄素作为抑制抗氧化剂可以破坏寄生虫的 DNA，并可能通过增加活性氧来促进宿主对疟原虫的免疫反应，姜黄素与氯喹联合使用，可更大程度减弱和限制寄生虫的发育，从而减少寄生虫血症，提高宿主存活率[40]。Gutiérrez 等[41]用姜黄素干预贾第鞭毛虫滋养体，可破坏滋养体的细胞骨架结构如腹盘、鞭毛等，外膜均受损伤，免疫荧光图像则显示腹盘和鞭毛微管蛋白分布发生明显改变。

5　结语

当前以微管蛋白为靶标的抗寄生虫药物已受到广大科研工作者的关注。近年来，国内外报道了作用于微管的苯并咪唑类药物在抗寄生虫方面的良好效果，提示基于微管的驱虫药物的研发可行且意义重大。在天然产物的基础上，化学工作者和药物化学工作者合成出大量结构丰富的微管蛋白靶向药物，表现出了较好的抗寄生虫活性。另外，研究老药新用和对一些传统的微管蛋白解聚剂进行更深层次的结构修饰和改造也可以获得活性好、毒性小、对多药耐药寄生虫有效的化合物，也将成为研究和开发该类药物的新方向。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李晓婷，周绪正，李冰，等. 广谱抗蠕虫药阿苯达唑研究进展 [J]. 中兽医医药杂志，2019, 38(3): 26-29.

[2] Howard J, Hyman A A. Dynamics and mechanics of the microtubule plus end [J]. *Nature*, 2003, 422(6933): 753-758.

[3] Terkeltaub R A. Colchicine update: 2008 [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2009, 38(6): 411-419.

[4] Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, *et al*. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin [J]. *Med Res Rev*, 2008, 28(1): 155-183.

[5] Ochola D O, Prichard R K, Lubega G W. Classical ligands bind tubulin of trypanosomes and inhibit their growth *in vitro* [J]. *J Parasitol*, 2002, 88(3): 600-604.

[6] Dostál V, Libusová L. Microtubule drugs: Action, selectivity, and resistance across the kingdoms of life [J]. *Protoplasma*, 2014, 251(5): 991-1005.

[7] Luis L, Serrano M L, Hidalgoand M, *et al*. Comparative analyses of the β-tubulin gene and molecular modeling reveal molecular insight into the colchicine resistance in kinetoplastids organisms [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 843748.

[8] Badawy A A, El-Badrawy N M, Mansy S S, *et al*. Evaluation of colchicine with or without praziquantel therapy in the control of hepatic fibrosis in murine schistosomiasis [J]. *Pharmacol Res*, 1996, 33(6): 319-325.

[9] Mansour M M, Dunn M A, Salah L A. Effect of colchicine on collagen synthesis by liver fibroblasts in murine schistosomiasis [J]. *Clin Chim Acta*, 1988, 177(1): 11-20.

[10] Andrade Z A, Medeiros M V. Azevedo T M, *et al*. Action of colchicine on hepatic schistosomal granuloma [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1990, 85(1): 79-85.

[11] Mariante R M, Vancini R G, Melo A L, *et al*. Giardia lamblia: Evaluation of the in vitro effects of nocodazole and colchicine on trophozoites [J]. *Exp Parasitol*, 2005, 110(1): 62-72.

[12] Aguirre-Cruz L, Calderon M, Sotelo J. Colchicine decreases the infection by *Toxoplasma gondii* in cultured glial cells [J]. *J Parasitol*, 1996, 82(2): 325-327.

[13] Fowler R E, Fookes R E, Lavin F, *et al*. Microtubules in *Plasmodium falciparum* merozoites and their importance for invasion of erythrocytes [J]. *Parasitology*, 1998, 117(Pt 5): 425-433.

[14] Azadbakht M, Davoodi A, Hosseinimehr S J, *et al*. Tropolone alkaloids from *Colchicum kurdicum* (Bornm.) Stef. (Colchicaceae) as the potent novel antileishmanial compounds; purification, structure elucidation, antileishmanial activities and molecular docking studies [J]. *Exp Parasitol*, 2020, 213: 107902.

[15] Wiest P M, Johnson T P. Microtubule inhibitors block *Cryptosporidium parvum* infection of a human enterocyte cell line [J]. *Infect Immun*, 1993, 61(11): 4888-4890.

[16] Karatoprak G Ş, Akkol E K, Genç Y, *et al*. Combretastatins: An overview of structure, probable mechanisms of action and potential applications [J]. *Molecules*, 2020, 25(11): 2560.

[17] del Rey B, Ramos A C, Caballero E, *et al*. Leishmanicidal activity of combretastatin analogues and heteroanalogues [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999, 9(18): 2711-2714.

[18] Sagolla M S, Dawson S C, Mancuso J J, *et al*. Three-dimensional analysis of mitosis and cytokinesis in the binucleate parasite *Giardia intestinalis* [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 23): 4889-4900.

[19] Shkoliar N A, Kukhaleva I V, Legon'kov lu A, *et al*. Study of the therapeutic activity of nocodazole on experimental models of larval alveococcosis [J]. *Med Parazitol* (Mosk), 2013(2): 20-27.

[20] Shkoliar N A, Kukhaleva I V, Legon'kov lu A, *et al*. Efficacy of nocodazole et experimental invasion *Echinococcus granulosus* of white mice [J]. *Med Parazitol* (Mosk), 2014(2): 42-46.

[21] Chen X M, LaRusso N F. Mechanisms of attachment and internalization of *Cryptosporidium parvum* to biliary and intestinal epithelial cells [J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(2): 368-379.

[22] Escudero-Martínez J M, Pérez-Pertejo Y, Reguera R M, *et al*. Antileishmanial activity and tubulin polymerization inhibition of podophyllotoxin derivatives on *Leishmania infantum* [J]. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 2017, 7(3): 272-285.

[23] Zhai L, Chen M, Blom J, *et al*. The antileishmanial activity of novel oxygenated chalcones and their mechanism of action [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43(6): 793-803.

[24] Zhai L, Blom J, Chen M, *et al*. The antileishmanial agent licochalcone A interferes with the function of parasite mitochondria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39(12): 2742-2748.

[25] Zheoat A M, Alenezi S, Elmahallawy E K, *et al*. Antitrypanosomal and antileishmanial activity of chalcones and flavanones from *Polygonum salicifolium* [J]. *Pathogens*, 2021, 10(2): 175.

[26] Bhattacharya A, Mishra L C, Sharma M, *et al*. Antimalarial pharmacodynamics of chalcone derivatives in combination with artemisinin against *Plasmodium falciparum in vitro* [J]. *Eur J Med Chem*, 2009, 44(9): 3388-3393.

[27] Ziegler H L, Hansen H S, Staerk D, *et al*. The antiparasitic compound licochalcone A is a potent echinocytogenic agent that modifies the erythrocyte membrane in the concentration range where antiplasmodial activity is observed [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(10): 4067-4071.

[28] Bahekar S P, Hande S V, Agrawal N R, *et al*. Sulfonamide chalcones: Synthesis and *in vitro* exploration for therapeutic potential against *Brugia malayi* [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 124: 262-269.

[29] Lee J S, Ahn C, Kang H Y, *et al*. Effect of 2-methoxyestradiol on SK-LMS-1 uterine leiomyosarcoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 103-110.

[30] Solum E J, Akselsen Ø W, Vik A, *et al*. Synthesis and pharmacological effects of the anti-cancer agent 2-methoxyestradiol [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(38): 5453-5466.

[31] Spicher M, Naguleswaran A, Ortega-Mora L M, *et al*. *In vitro* and *in vivo* effects of 2-methoxyestradiol, either alone or combined with albendazole, against *Echinococcus metacestodes* [J]. *Exp Parasitol*, 2008, 119(4): 475-482.

[32] Harikandei K B, Salehi P, Ebrahimi S N, *et al*. Synthesis, *in-vitro* antiprotozoal activity and molecular docking study of isothiocyanate derivatives [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(1): 115185.

[33] Fennell B J, Carolan S, Pettit G R, *et al*. Effects of the antimitotic natural product dolastatin 10, and related peptides, on the human malarial parasite Plasmodium falciparum [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 51(4): 833-841.

[34] Sinou V, Boulard Y, Grellier P, *et al*. Host cell and malarial targets for docetaxel (Taxotere) during the erythrocytic development of *Plasmodium falciparum* [J]. *J Eukaryot Microbiol*, 1998, 45(2): 171-183.

[35] Usanga E A, O'Brien E, Luzzato L. Mitotic inhibitors arrest the growth of Plasmodium falciparum [J]. *FEBS Lett*, 1986, 209(1): 23-27.

[36] da Silva R A, Bartholomeu D C, Teixeira S M. Control mechanisms of tubulin gene expression in *Trypanosoma cruzi* [J]. *Int J Parasitol*, 2006, 36(1): 87-96.

[37] Huang X, Wiehr S, Wild A, *et al*. The effects of taxanes, vorinostat and doxorubicin on growth and proliferation of *Echinococcus multilocularis* metacestodes assessed with magnetic resonance imaging and simultaneous positron emission tomography [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9073-9087.

[38] Kassa B, Mickael C, Kumar R, *et al*. Paclitaxel blocks Th2-mediated TGF-β activation in Schistosoma mansoni-induced pulmonary hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(1): 2045894018820813.

[39] Chakrabarti R, Rawat P S, Cooke B M, *et al*. Cellular effects of curcumin on *Plasmodium falciparum* include disruption of microtubules [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57302.

[40] Khairani S, Fauziah N, Wiraswati H L, *et al*. The potential use of a curcumin-piperine combination as an antimalarial agent: A systematic review [J]. *J Trop Med*, 2021, 2021: 9135617.

[41] Gutiérrez F, Palomo-Ligas L, Hernández J M, *et al*. Curcumin alters the cytoskeleton and microtubule organization on trophozoites of Giardia lamblia [J]. *Acta Trop*, 2017, 172: 113-121.

[责任编辑 解学星]