

HIV-1 Tat 蛋白改变血脑屏障结构和功能的研究进展

胡 霄¹⁾, 王 震²⁾, 李 桢¹⁾, 曾柏瑞¹⁾, 曾晓锋¹⁾

(1) 昆明医科大学法医学院, 云南 昆明 650500; 2) 泉州市公安局鲤城分局, 泉州 福建 362000)

[摘要] HIV-Tat 蛋白是人类免疫缺陷病毒-1 型 (HIV-1) 基因编码的一种被称为反式转录激活因子, 是 HIV 转录和复制所必须的一个很重要的调控蛋白. 艾滋病痴呆以及艾滋病相关性脑炎的患者其血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 都受到不同程度的损伤, 其中 HIV-1 Tat 蛋白起到了非常重要的作用. 然而 HIV-Tat 蛋白改变血脑屏障结构和功能并不清楚, 本综述主要讨论 HIV-1 Tat 蛋白对血脑屏障结构和功能的影响.

[关键词] HIV-1 Tat 蛋白; 血脑屏障; 紧密连接

[中图分类号] R373 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2013) 02-0162-05

Progress in Alteration of Blood-brain Barrier Function by HIV-1Tat Protein

HU Xiao¹⁾, WANG Zhen²⁾, LI Zhen¹⁾, ZENG Bo-rui¹⁾, ZENG Xiao-feng¹⁾

(1) School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Licheng Branch of Quanzhou Public Security Bureau, Quanzhou Fujian 362000, China)

[Abstract] HIV-Tat protein is the human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1), a gene encoding is called trans-activator of transcription, is a necessary regulatory protein for transcription and replication of HIV. The blood brain barrier (BBB) is damaged in the AIDS correlated dementia (ADC) and HIV-associated encephalitis (HIVE), HIV-Tat protein is believed to play an important role in the process. The mechanism HIV-1 Tat protein in alteration of blood-brain barrier function is not entirely clear. The paper reviews the alteration of blood-brain barrier function by HIV-1 Tat protein to provide reference materials for related research and AIDS prevention and treatment.

[Key words] HIV-1 Tat protein; Brain blood barrier; Tight junction protein

HIV-1 Tat 蛋白是人类免疫缺陷病毒-1 型 (HIV-1) 基因编码的一种蛋白分子, 被称为反式转录激活因子, 由感染了 HIV-1 病毒的 T 细胞及单核、巨噬细胞应答所释放的人体内源性蛋白. 细胞内 Tat 参与 HIV 转录激活, 促进 HIV 复制. HIV-1 感染细胞的早期即表达出该蛋白, 能够穿过细胞膜到达细胞外, 脑脊液和血清, 能改变非感染细胞的结构和功能, 促进艾滋病 (AIDS) 的发生和发展. HIV-1 Tat 蛋白的神经毒性及其作用机制已得到了充分的研究: 如激活兴奋性氨基酸受体介

导神经毒性、诱导氧化应激、造成线粒体损伤、导致钙调节异常、启动炎症级联反应等, 但对血脑屏障的影响研究甚少.

血脑屏障 (Blood Brain barrier, BBB) 是维持和保障哺乳动物中枢神经系统有效地执行其功能所需要内环境稳定性的一个特殊结构. BBB 是由无窗孔的毛细血管内皮细胞及细胞间紧密连接、基膜、周细胞、星形胶质细胞足突和极狭小的细胞外间隙共同组成的一个细胞复合体, 是存在于脑和脊髓内的毛细血管与神经组织之间的一个动态的调节

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (30660202); 云南省应用基础研究基金资助项目 (2006GH22; 2011FZ114); 教育部春晖项目 (Z2006-1-65003); 云南省教育厅重点项目 (2012Z086)

[作者简介] 胡霄 (1986~), 男, 四川乐山市人, 硕士研究生, 主要从事毒品神经毒性的研究.

[通讯作者] 曾晓锋. E-mail:zxf2004033@163.com.

界面。其中紧密连接是构成血脑屏障的结构基础, 主要含有封闭蛋白 (Claudin)、闭锁蛋白 (Occludin) 和紧密连接蛋白 (ZO 蛋白) 等。BBB 中的脑毛细血管内皮细胞 (Brain Microvascular Endothelial Cells, BMECs) 具有与机体其它部位的毛细血管内皮细胞不同的特殊结构与功能。星形胶质细胞的稳定性也在一定程度上影响了 BBB 的功能。血脑屏障功能由机械性作用 (内皮细胞之间有紧密连接使内皮层形成一个完整的屏障界面)、载体、受体介导的运送系统及酶等共同参与构成。研究表明: HIV-1 感染者, 特别是发展成为艾滋病痴呆和艾滋病相关性脑炎的患者, 其中绝大部分的患者的血脑屏障的结构和功能都受到很大程度上的影响, 且甲基苯丙胺 (Methamphetamine, MA)、吗啡 (Morphine) 和酒精等共同参与了 HIV-1 Tat 蛋白对血脑屏障的结构和功能的改变。本文主要讨论 HIV-1 Tat 蛋白对血脑屏障结构和功能的影响。

1 HIV-1 Tat 蛋白对血脑屏障通透性的影响

在 HIV-1 感染的患者的血液中有高浓度的 Tat 蛋白的存在。而大脑中的 Tat 蛋白的主要来源: 脑内感染 HIV-1 的细胞分泌或释放至细胞外; 外周 Tat 蛋白可以透过血脑屏障进入脑组织。尽管目前对 Tat 蛋白透过血脑屏障的具体机制尚未完全清楚, 但其透过血脑屏障的步骤可能有以下过程: Tat 蛋白侧链上的精氨酸和赖氨酸与血管内皮细胞的磷脂双分子层磷酸基团的羟基结合, 当 Tat 蛋白与周边的磷酸基团的羟基相结合时, 使 Tat 蛋白在部分区域聚集, 最终致使在 Tat 蛋白聚集区域的磷脂双分子层相对变薄; 同时 Tat 蛋白侧链上的精氨酸和赖氨酸与磷酸基团的结合, 吸引磷脂双分子层另一端的磷酸基团。这样的结果就致使 Tat 蛋白开始渗透血管内皮细胞的磷脂双分子层, 随着这些蛋白渗透进入疏水性的磷脂双分子层, 水分子也开始渗透进入, 于此同时一些电离子通道也随之打开。同时有水和磷酸盐的渗透进入, 致使血管内皮细胞的磷脂双分子上层形成一条短暂性开放的水孔, Tat 蛋白随之通过磷脂双分子层 (穿透的时间仅为 100 ns), 完成其穿透血脑屏障, 其作用机理是通过吸附性吞泡作用来完成^[1]。William 等研究表明血源性的 Tat 蛋白是以单向流入细胞内非饱和的方式透过血脑屏障的^[2], 从而改变了血脑屏障的通透性。而 Michal 等研究表明: Tat 蛋白是

作为一种重要的促炎介质, 诱导大脑血管内皮细胞和星形胶质细胞表达多种细胞因子^[3], 如趋化因子 MCP-1, 并上调表达 ICAM-1 和 VCAM-1 等^[4], 从而吸引单核细胞等炎性细胞透过血脑屏障, 并在其中起到促进的作用; Tat 蛋白通过激活金属蛋白酶 (MMPs), 尤其是其中的 MMP-9 的激活, 进而破坏 BBB 的完整性和通透性^[5]。

2 HIV-1 Tat 蛋白对血脑屏障的损伤

2.1 Tat 蛋白对脑毛细血管内皮细胞 (BMEC) 的作用

(1) Tat 诱导脑毛细血管内皮细胞的凋亡。Tat 蛋白在诱导脑毛细血管内皮细胞凋亡的过程可分为以下几条途径: 第一条途径: In-Woo 等研究表明: Tat 蛋白对大血管的影响主要是它能够和特异性的血管表皮生长因子 (VEGF) 的受体相结合, 并且激活这些特异性的表面受体, 如血管内皮细胞生长因子受体 1 (Flk-1 或 KDR) 等, 从而激活凋亡配体, 如 TNF- α , 从而导致内皮细胞的损伤, 特别在导致 AIDS 患者出现卡波西肉瘤和神经中枢免疫系统的改变。然而 Tat 蛋白对毛细血管, 例如脑毛细血管, 它通过激活凋亡调控因子 caspase3 因子, 而不是 caspase9 因子, 使多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 裂解, 诱导毛细血管内皮细胞的凋亡。而且在凋亡的过程中并没有激活肿瘤坏死因子 (TNF) 和 Fas 的表达来参与毛细血管内皮细胞的凋亡过程^[6]。第二条途径: Tat 蛋白诱导血管内皮细胞发生氧化应激反应, 导致细胞内的 Ca^{2+} 离子浓度的升高, 同时降低细胞内的谷胱甘肽 (glutathione)^[7], 并激活转录因子蛋白家族 (NF- κ B), 进而损伤血管内皮细胞中的线粒体的功能, 从而促进血管内皮的凋亡^[3,7]。

第三条途径: 在 Jia 等的研究发现: Tat 蛋白半胱氨酸富集区和其所特定的氨基酸序列直接诱导血管内皮细胞的凋亡, 而没有明确的证据表明 Tat 蛋白及其代谢产物是通过竞争性结合 VEGF 受体, 调节细胞外信号调节酶的活性及调节血管内皮细胞的有丝分裂等生理功能来诱导血管内皮细胞的凋亡^[8]。

第四条途径: Tae-aug 等研究发现: Tat 蛋白通过刺激星形胶质细胞, 使其表达诱导型一氧化氮合酶 (iNOS), 产生大量的 NO, 并且上调磷脂酰激酶 3- 激酶 (PI3-K) 的表达, 共同促进血管内皮细胞的凋亡^[9]。

(2) Tat 蛋白对血管内皮细胞的骨架的作用,

一些研究显示：细胞骨架的重组、细胞扩散和迁移过程中，首先是络氨酸激酶的激活，从而聚集足量的整合蛋白来招募粘着斑激酶（FAK）和张力蛋白（tensin），由于 FAK 蛋白的 N 端能与细胞质的整合素相结合，从而与之形成一个复杂的含两个络氨酸激酶的复合体。这一复合体能够抑制细胞的扩散和细胞的迁移。然而 Tat 蛋白能够调节 FAK 的形成，从而抑制了复合体的形成，进而促使血管内皮细胞扩散和迁移。所以 HIV-1Tat 蛋白对血管内皮细胞的作用机制是：在人脑血管内皮细胞（HBMECs）中 HIV-1Tat 蛋白通过调节 FAK 激酶的活性，影响 FAK 重组体的形成，导致 HBMECs 的细胞骨架的重组、细胞的扩散和迁移及细胞渗透性的改变，进而破坏了血脑屏障的功能和结构^[10]。

2.2 HIV-1 Tat 蛋白对血管内皮细胞间紧密连接的影响

一方面：Tat 蛋白对紧密连接蛋白的直接作用。

目前的研究表明在 TJ 的功能的主要结构为封闭蛋白（claudins）、闭合蛋白（occludin）和紧密连接蛋白（ZO 蛋白），尤其是封闭蛋白是紧密连接的主要骨架蛋白。有研究显示：Tat 蛋白能激活血管内皮细胞的氧化还原通路和转录因子，包括环氧合酶 2（COX-2）的超表达，并且 Tat 蛋白能够刺激蛋白激酶 C（SPKc）和 Ras/ 促分裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路，从而影响细胞内的氧化还原反应的平衡，最终导致紧密连接蛋白的失活或变性^[11]。同时在 Ju SM 等的研究中表明：Tat 能通过促分裂原活化蛋白激酶 - 核转录因子（MAPK-NF κ B）途径增强金属蛋白酶的表达，而金属蛋白酶能裂解紧密连接蛋白^[12]。

另一方面：Tat 蛋白对紧密连接蛋白的表达的调控作用。

在目前的研究中发现：Tat 蛋白对紧密连接蛋白的表达过程中不仅是对 ZO-1 的调控，同时对封闭蛋白（claudins）和闭合蛋白（occludin）有调控作用。有研究表明：Tat 蛋白通过调节 Ras 信号的通路来对内皮细胞间紧密连接蛋白的表达进行调控，此时受到调控的 TJ 蛋白有闭锁蛋白（occludin）和紧密连接蛋白（ZO-1 和 ZO-2），使 TJ 蛋白的闭锁蛋白（occludin）和紧密连接蛋白（ZO-1 和 ZO-2）的表达下调^[13]，从而破坏血管内皮细胞间的紧密连接。Hong 等^[14]学者和 Atrayee 等^[14]学者的研究中也得到了与上面相近的研究结果。另一些研究发现：Tat 蛋白对紧密连接的蛋白的调控中，并不都是抑制连接蛋白的表达，同时还存在

使部分蛋白增加的现象。如在对封闭蛋白（claudins）和闭合蛋白（occludin）进行了检测，occludin 和 claudins -1、3、4 都在 HIV-1 Tat 蛋白的作用下直接破坏或降低它们的表达，从而使蛋白数量减少；但 claudins-2 却在数量上有所增加^[15]。

在 Song 等的研究中发现：HIV-1 Tat 蛋白能通过 MMPs-9 的调节和激活来抑制 Occludin 蛋白的表达，并且同时能使 Occludin 蛋白裂解^[6]。然而 Yu 等的研究发现：HIV-1 Tat 蛋白刺激 Rho 信号和诱导环单磷酸腺苷反应要素结合蛋白质（cAMP response element-binding protein（CREB））的磷酸化和活化的途径来调控细胞核区域的 zo-1 蛋白的表达和维持血管内皮细胞的完整性^[16]。同时 Nimisha 等的研究发现：脑毛细血管内皮细胞暴露在 HIV-1 Tat 中时会影响 TJ 蛋白如 ZO-1，接合处粘连分子 2（JAM-2）和 Occludin 的表达下调，同时也会影响紧密连接的调节功能^[17]。由此可见此两方面的影响并不是相互独立的。

2.3 Tat 蛋白对星形胶质细胞的影响

星形胶质细胞是大脑内特有的一种神经胶质细胞，可调节细胞外离子和化学环境，支持脑血屏障，为神经组织提供营养物质，并在大脑瘢痕修复中起重要作用。因此在对 HIV-1 Tat 蛋白的神经毒性作用中绝大部分的作用和机制都对星形胶质细胞有对应的作用和影响。有研究显示：对于星形胶质细胞，HIV-1 Tat 蛋白不仅能诱导 NF- κ B 的活化，同时还能诱导 ROS 的产生，因此研究实验数据结果显示：HIV-1 Tat 蛋白能够通过依赖 ROS 和 NF- κ B 的机制来增加单核粘附分子如 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达，从而对星形胶质细胞产生影响，进而影响血脑屏障的结构和功能^[6]。另有研究发现，HIV-1 Tat 蛋白刺激星形胶质细胞表达诱导型一氧化氮合酶（iNOS），产生大量的 NO，并且上调磷脂酰激酶 3- 激酶（PI3-K）的表达，这些物质不仅作用于血管内皮细胞，同时也促使星形胶质细胞凋亡^[9]。另有一些研究表明：Tat 蛋白能够诱导皮质神经元线粒体发生超级化改变，进而危及细胞内钙的稳态以及突触间交流所需的能量的产生，产生其神经毒性，从而破坏星形胶质细胞的结构和功能^[18]；Tat 蛋白可以通过氧化应激和细胞因子的形成来抑制星形胶质细胞表面谷氨酸转运体的功能^[19]，从而增加细胞外谷氨酸浓度；Tat 蛋白可以与 N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体直接作用，使其磷酸化，进而引发谷氨酸介导的神经兴奋性毒性作用^[20]。由此可见 HIV-1 Tat 蛋白主要通过神经毒性作用于星形胶质细胞，从而改变星形胶质细胞

的结构和功能, 进而引起 BBB 的结构和功能的改变.

3 甲基苯丙胺 (MA)、吗啡 (Morphine)、酒精等协同 HIV-1 Tat 蛋白对血脑屏障的影响. 有研究发现: 吗啡的摄入和 / 或 HIV-1 Tat 会影响脑毛细血管内皮细胞间紧密连接相关蛋白如 ZO-1, JAM-2, Occludin 和 P 糖蛋白的表达的改变, 同时会影响紧密连接的调节功能. 并且吗啡和 / 或 HIV-1 Tat 蛋白能调节 TJ 蛋白的表达、以及激活炎症反应前细胞因子和刺激细胞内 Ca^{2+} 浓度升高等途径, 致使穿膜电阻降低和反向内皮细胞迁徙的能力的增强, 从而导致 BBB 的结构和功能的改变^[17]. MA 和 / 或 HIV-1 Tat 蛋白也能调控 TJ 蛋白如 ZO-1 JAM-2, Occludin, Claudin-3 and Claudin-5 等的表达, 并且调节紧密连接蛋白的功能, 从而导致 BBB 的结构和功能的改变^[21]. HIV-1 Tat 蛋白和乙醇的相互协同作用能刺激细胞内氧化应激反应的增强, 同时激活氧化还原反应转录因子和炎症反应因子, 并且增加细胞内活性氧族的量, 这些因素都能导致血管内皮细胞, 星形胶质细胞紧密连接蛋白结构和功能的改变, 进一步导致 BBB 的结构和功能的改变^[22].

3 小结

众多研究表明 HIV-1 Tat 蛋白对血脑屏障的通透性及结构和功能的影响, 是多途径、多机制和多因素参与的过程. 随着实验研究的深入, 通过各种实验手段和分析方法进一步系统的阐明这些机制的相互关系, 为进一步了解 HIV-Tat 蛋白的生物性状及防止造成 BBB 的损伤提供依据, 为艾滋病痴呆、HIV 相关性脑炎等 HIV-1 感染相关性疾病的预防和治疗提供科学依据.

[参考文献]

- [1] HERCE H D, GARCIA A E. Molecular dynamics simulations suggest a mechanism for translocation of the HIV-1 TAT peptide across lipid membranes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(52): 2 0805 - 20 810.
- [2] WILLIAM A, BANKS, SANDRA M, et al. Permeability of the blood brain barrier to HIV-1 Tat [J]. *Experimental Neurology*, 2005, 193(1): 218 - 227.
- [3] MICHAL TOBOREK, YONG WOO LEE. Mechanisms of the Blood Brain Barrier Disruption in HIV-1 Infection [J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2005, 25 (1): 181 - 199.
- [4] SONG H Y, RYU J, JU SM, et al. Extracellular HIV-1 Tat enhances monocyte adhesion by up-regulation of ICAM-1 and VCAM-1 gene expression via ROS-dependent NF- κ B activation in astrocytes [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2007, 39(1): 27 - 37.
- [5] RUIFEN XU, XUYANG FENG. HIV-1 Tat protein increases the permeability of brain endothelial cells by both inhibiting occludin expression and cleaving occludin via matrix metalloproteinase-9 [J]. *Brain Research*, 2012, 1436: 13 - 19.
- [6] IN-WOO PARK, CHRISTINA K, ULLRICH, et al. HIV-1 Tat Induces Microvascular Endothelial Apoptosis Through Caspase Activation [J]. *The Journal and Immunology*, 2001, 167(5): 2 766 - 2 771.
- [7] MICHAL TOBOREK, YONG WOO LEE. HIV-TAT protein induces oxidative and inflammatory pathways in brain endothelium [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2003, 84 (1): 169 - 179.
- [8] JIA H, LOHR M, JEZEQUEL S, et al. Cysteine-rich and basic domain HIV-1 Tat peptides inhibit angiogenesis and induce endothelial cell apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284(2): 469 - 479.
- [9] TAE-AUG KIM, HAVA KARSENTY AVRAHAM. HIV-1 Tat-Mediated Apoptosis in Human Brain Microvascular Endothelial Cells [J]. *The Journal of Immunology*, 2003, 170(5): 2 629 - 2 637.
- [10] HAVA KARSENTY AVRAHAM, SHUXIAN JIANG. HIV-1 Tat-Mediated Effects on Focal Adhesion Assembly and Permeability in Brain Microvascular Endothelial Cells [J]. *The Journal of Immunology*, 2004, 173(10): 6 228 - 6 233.
- [11] HONG P U, KENTARO HAYASHI. Limited role of COX-2 in HIV Tat-induced alterations of tight junction protein expression and disruption of the blood brain barrier [J]. *Brain Research*, 2007, 1184: 333 - 344.
- [12] JU SM, SONG HY, LE JA, et al. Extracellular HIV-1 Tat up-regulates expression of matrix metalloproteinase-9 via a MAPK-NF- κ B dependent pathway in human astrocytes [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2009, 41 (2): 86 - 93.
- [13] YU ZHONG, ERIC J, SMART, et al. Caveolin-1 Regulates Human Immunodeficiency Virus-1 Tat-Induced Alterations of Tight Junction Protein Expression via Modulation of the Ras Signaling [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(31): 7 788 - 7 796.
- [14] ATRAYEE BANERJEE, XINSHENG ZHANG. HIV proteins (gp120 and Tat) and methamphetamine in oxidative stress-induced damage in the brain: Potential role of the thiol antioxidant N-acetylcysteine amide [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2010, 48(10): 1 388 - 1 398.
- [15] LING BAI, ZHENPING ZHANG, HUI ZHANG, et al. HIV-1 Tat protein alter the tight junction integrity and

- function of retinal pigment epithelium: an in vitro study [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8(6):77 - 87.
- [16] YU ZHONG, BEI ZHANG. HIV-1 Tat Triggers Nuclear Localization of ZO-1 via Rho Signaling and cAMP Response Element-Binding Protein Activation [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2012, 32(1):143 - 150.
- [17] NIMISHA GANDHI, ZAINULABEDIN M SAIYED. Interactive role of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) clade-specific Tat protein and cocaine in blood-brain barrier dysfunction: Implications for HIV-1 associated neurocognitive disorder [J]. *Journal of Neurovirology*, 2010, 16(4):294 - 305.
- [18] NORMAN J P, PERRY S W, REYNOLDS H M, et al. HIV-1 Tat Activates Neuronal Ryanodine Receptors with Rapid Induction of the Unfolded Protein Response and Mitochondrial Hyperpolarization [J]. *PLoS ONE*, 2008, 3(11):3 731.
- [19] BEGNI B, BRIGHINA L, SIRTORI E, et al. Oxidative stress impairs glutamate uptake in fibroblasts from patients with Alzheimer's disease [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, 37(6):892 - 901.
- [20] HAUGHEY N J, NATH A, MATTSON M P, et al. HIV-1 Tat through phosphorylation of NMDA receptors potentiates glutamate excitotoxicity [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2001, 78(3):457 - 467.
- [21] SUPRIYA D, MAHAJAN. Methamphetamine alters blood brain barrier permeability via the modulation of tight junction expression: Implication for HIV-1 neuropathogenesis in the context of drug abuse [J]. *Brain Research*, 2008, 1203:133 - 148.
- [22] GOVINDER FLORA, HONG P U. Proinflammatory synergism of ethanol and HIV-1 Tat protein in brain tissue [J]. *Experimental Neurology*, 2005, 191(1):2 - 12.
- (2012 - 12 - 10 收稿)

(上接第 161 页)

动能力,除了传授知识,更重要的是提供一个宽松与自由的学术和思维空间,让学生能够逐步发展自我.在这样的培养目标下,单一模式的评价方式并不能完全与教学目标相适应.因此,本课题组建立了人体寄生虫学网络课程平台,将网络教学与传统教学相结合,旨在完善人体寄生虫学学业成绩的形成性考核评价体系.

研究结果显示,2009级检验专业学生的人体寄生虫学考试成绩优于2009级临床专业学生,差异有统计学意义.同学们经过网络平台的学习,对形成性考核过程中培养的自主学习能力、学习主动性和积极性,以及在阶段性考核过程中积累的知识等有着积极的影响.网络课程平台的构建,可以改变传统教学方法的局限性、提高学生网上自主学习能力.对人体寄生虫学课程形成性考核方式提供了一种可行的、有效的解决方案,

总之,利用网络教学平台已经成为当前教育技术和教学活动的一种重要形式,为传统教学注入了活力,是传统教学的补充^[4,5].不仅对寄生虫学课程形成性考核起到了非常积极地作用,而且

对推广到昆明医科大学所有专业的人体寄生虫学课程中应用奠定了良好基础,同时极大地丰富了教育资源,促进教学改革和教学质量的提高,保证学校学分制管理改革的顺利推进具有重要意义.

[参考文献]

- [1] 伦永志,孙慎侠,韩美君,等.医学微生物学网络教学系统的设计与开发[J].*医学信息学技术与教育*, 2009,22(1):91 - 94.
- [2] 夏超明.二十一世纪医学人才素质教育模式探讨[J].*热带医学杂志*,2003,4(3):492 - 494.
- [3] 郑虎.论加强对现代医学生的社会适应性建构[J].*西北医学杂志*,2003,11(4):272 - 279.
- [4] 吴义春,张源,陈命家,等.医学高等专科学校病理学实验网络辅助教学的实践与评价[J].*中华医学教育杂志*,2007,27(1):88 - 89.
- [5] 江振友,刘玥,林晨,等.网络课程在医学微生物学中的应用[J].*山西医科大学学报(基础医学教育版)*, 2006,8(6):645 - 647.

(2012 - 12 - 04 收稿)