

# 多药耐药相关蛋白1及其与病原体感染和耐药的相关性

陶然 尚世强\*

(浙江大学医学院附属儿童医院, 实验检验中心, 杭州 310052)

**摘要** 多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)是ATP结合盒转运蛋白超家族的ABCC亚家族成员, 在人体内分布广泛, 转运底物众多, 具有重要的生理学、病理学和药理学功能。除与肿瘤及抗肿瘤药物耐药、炎症性和免疫性疾病、心血管疾病、神经系统疾病等密切相关外, 近年来MRP1在感染性疾病中的作用也日益受到关注。该文就MRP1的结构、功能和调控及其与病原体感染和耐药相关性的研究进展作一综述。

**关键词** 多药耐药相关蛋白1; 病原体; 感染; 耐药

## Multidrug Resistance-Associated Protein 1 and Its Correlation to Pathogenic Infections and Drug Resistances

TAO Ran, SHANG Shiqiang\*

(Laboratory Center, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China)

**Abstract** MRP1 (multidrug resistance-associated protein 1) is a member of the ABCC subfamily of the ATP-binding box transporter protein superfamily. It is widely distributed in the human body with a large number of transport substrates, and has important physiological, pathological and pharmacological functions. In addition to the close correlation with tumor and anti-tumor drug resistance, inflammatory and immune diseases, cardiovascular diseases, and neurological diseases, the role of MRP1 in infectious diseases has been increasingly concerned in recent years. This review will summarize the research progresses in the structure, function and regulation of MRP1 and its correlation with pathogenic infection and drug resistance.

**Keywords** multidrug resistance-associated protein 1; pathogen; infection; drug resistance

多药耐药相关蛋白1(multidrug resistance-associated protein 1, MRP1)是ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白超家族的ABCC亚家族中第一个被发现的成员, 因此又被称为ABCC1蛋白。MRP1在人体内分布广泛, 转运底物众多, 包括药物、外源性异物、机体代谢产物、重金属离子、有机阴离子(organic anions, OAs)等<sup>[1]</sup>。MRP1除与药物敏感和耐受密切相关外, 还被报道在炎症性和免疫性疾病、心血管疾病、神经系统疾病和肿瘤等疾病进程中起

作用<sup>[2]</sup>。近年来, MRP1在感染性疾病中的作用也日益受到关注, 与病原体感染和耐药的相关性研究获得了一些重要进展。

## 1 MRP1的结构、功能与调控

### 1.1 MRP1的结构

*mrlp1*基因定位于人16号染色体长臂13.1带, 编码包含1 531个氨基酸、分子量为190 kDa的MRP1蛋白<sup>[3]</sup>。MRP1的结构包括ABC蛋白都具有的2个跨

收稿日期: 2019-10-22

接受日期: 2020-01-21

浙江省自然科学基金(批准号: LY16H040001)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0571-86670469, E-mail: shangsq@zju.edu.cn

Received: October 22, 2019

Accepted: January 21, 2020

This work was supported by Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (Grant No. LY16H040001)

\*Corresponding author. Tel: +86-571-86670469, E-mail: shangsq@zju.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5278>

膜结构域(transmembrane domain, TMD)和2个核苷酸结合域(nucleotide-binding domain, NBD)以及1个额外的N-端TMD——TMD0, 其中TMD负责底物的识别、结合和转运, NBD则参与ATP的结合和水解从而为转运提供能量<sup>[4]</sup>。TMD0不影响MRP1运输底物的功能, 其主要作用是参与MRP1蛋白本身的转运, 由于TMD0和MRP1的C-端含有冗余的MRP1转运信号, 因此只有当C-端缺失或突变时, TMD0对于MRP1的转运才是必需的<sup>[5]</sup>。其后的进一步研究揭示了MRP1识别底物的结构基础——MRP1通过单个的二分裂结合位点识别一系列具有不同化学结构的底物, 同时也发现, 其内源性底物——促炎症介质白三烯C4(leukotriene C4, LTC4)与MRP1结合能诱导MRP1蛋白构象的变化, 使MRP1的2个NBD通过热波动进行二聚化, 形成完整ATP水解催化位点的概率更高, 从而阐明了底物结合在MRP1促进ATP水解过程中的作用和机制<sup>[6]</sup>。最新的MRP1结构研究还报道, 其第583位苯丙氨酸在MRP1运输功能中起到决定性作用, Phe<sup>583</sup>的缺失能破坏ADP的释放从而将MRP1锁定在低亲和力的溶质结合状态, 推测该氨基酸所在的芳香族侧链与MRP1底物结合区和核苷酸结合区之间可能通过变构相互作用进行远程的信号耦联<sup>[7]</sup>。

## 1.2 MRP1的功能

MRP1在其发现之初即被证实具有抗肿瘤药物流出泵的功能, 过表达MRP1的细胞表现为对蒽环类药物(如依托泊苷)、长春碱类药物(如长春新碱)、鬼臼毒素类药物(如阿霉素)的中等水平耐药及对紫杉醇、长春花碱、秋水仙碱等的低水平耐药<sup>[8]</sup>。研究确认, MRP1在急性髓系和淋系白血病、非小细胞肺癌、前列腺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤等多种肿瘤的耐药中起重要作用<sup>[9]</sup>。

最初对MRP1的研究主要集中于其在癌症多药耐药性中的作用, 但其后发现, MRP1可以转运结合和非结合状态的OAs, 则极大地拓宽了MRP1在药理学和生理学方面的研究范围。被研究最多的由MRP1转运的OAs是与谷胱甘肽(glutathione, GSH)、葡萄糖苷、硫酸盐的结合物, 其中GSH在MRP1转运底物过程中的作用尤为重要, 某些葡萄糖醛酸化的外源性异物和内源性激素类硫酸盐的转运也必须依赖GSH<sup>[2]</sup>。

MRP1最重要的生理功能是通过外排潜在有害的外源性和/或内源性化合物及其代谢产物来保护器官/组织, MRP1的细胞类型特异性表达提示了

MRP1对这些细胞免受外源性和内源性物质损伤的保护作用。另外, 有别于MRP2将药物从体内清除这样的完全的机体防御系统, MRP1是一种将药物排出细胞的细胞防御系统, 这在保护骨髓前体细胞和某些上皮细胞免受药物毒性损伤方面显得非常重要<sup>[10]</sup>。LTC4作为MRP1的内源性底物提示, MRP1还参与了机体的免疫反应, 其通过转运LTC4调控树突细胞(dendritic cells, DCs)向淋巴结的迁移, 进而促进靶向CCL19(chemokine ligand 19)的趋化作用和表皮DCs的动员<sup>[11]</sup>。

## 1.3 MRP1的调控

近年来, MRP1相关研究的热点方向之一为MRP1的调控, 尤其是MRP1激活剂或抑制剂的研发及其作用机制探索。筛选并鉴定MRP1特异性的激活剂或抑制剂对研究MRP1的转运机制、结合位点、蛋白活性以及MRP1相关的药物相互作用具有重要意义。MRP1转运功能激活的主要机制包括: (1)转运过程自身的加速; (2)MRP1 ATP酶的激活; (3)MRP1转录本和/或蛋白水平的增高<sup>[12]</sup>。硫乙拉嗪是目前唯一获得认可的体内MRP1激活剂<sup>[13]</sup>, 有望成为未来化学合成MRP1调控剂的起点, 为研发更有效、更适用、毒性更低或副作用更小的MRP1调控剂指明方向。此外, 吡咯啉啉和嘌呤类似物在体外被证明是已报道的最有效的MRP1激活剂, 在低纳摩尔浓度下仍具有活性<sup>[14-15]</sup>。

MRP1抑制剂的概念则包含了直接抑制MRP1或阻断其转运功能、对MRP1过表达细胞具有毒性、阻断或修饰MRP1发挥功能所必需的胞内过程、改变MRP1相关的基因或代谢机制等多个方面。目前已知的MRP1抑制剂包括黄酮类、多酚类、二苯乙烯类、植物固醇类化合物、大环内酯类抗生素等天然化合物, 以及维拉帕米及其类似物、钙离子通道阻滞剂、环孢霉素A及其类似物、吡啶和喹啉衍生物、酪氨酸激酶抑制剂、非甾体抗炎药、喹诺酮类抗生素等合成化合物<sup>[16-19]</sup>。有些已被证实对MRP1转运功能具有抑制作用的化合物同时也是MRP1的底物, 表明这些MRP1抑制剂的作用机制可能为竞争性抑制, 但也不排除存在其他作用机制<sup>[20]</sup>。

## 2 MRP1与病原体感染和耐药的相关性

### 2.1 MRP1与病毒感染和耐药

2.1.1 MRP1与人巨细胞病毒潜伏感染 2013年,

*Science*报道了人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)潜伏感染相关蛋白UL138(unique long 138)通过溶酶体降解机制引起宿主细胞MRP1的显著下调,进而导致MRP1内源性底物LTC4及细胞毒性药物长春新碱的转运减少<sup>[21]</sup>。如前所述, LTC4在胞外可迅速转变为LTD4和LTE4,并通过趋化因子受体7(chemokine receptor type 7, CCR7)及其配体CCL19调控DCs由外周组织向淋巴结迁移<sup>[11]</sup>,因此, LTC4经MRP1排出到胞外的过程受限,是阻碍HCMV潜伏感染DCs迁移至引流淋巴结和抑制HCMV特异性免疫应答发生的关键环节。另外, MRP1下调所致的长春新碱在胞内积聚能有效杀伤HCMV潜伏感染细胞,并抑制CD14<sup>+</sup>单核细胞或CD34<sup>+</sup>祖细胞向DCs分化时潜伏感染病毒的激活<sup>[21]</sup>。上述研究在骨髓移植方面的重要临床意义在于,一方面, MRP1下调可作为HCMV潜伏感染的标志用于筛选非感染的移植细胞,另一方面, 长春新碱等经MRP1转运的细胞毒性药物可用于移植前HCMV潜伏感染干细胞的清除<sup>[21]</sup>。进一步研究揭示了HCMV UL138引起MRP1水平下降和功能抑制的结构基础,表明UL138的酸性簇双亮氨酸基序(acidic cluster dileucine motif)是影响MRP1蛋白水平和流出泵功能的必要结构,而UL138的N-端跨膜结构域则能部分下调MRP1的蛋白水平,但不影响MRP1的转运功能<sup>[22]</sup>。该研究为预测和防控在靶向UL138的抗病毒治疗中可能产生的HCMV免疫逃避突变体提供了理论依据。

**2.1.2 MRP1与人类免疫缺陷病毒感染和耐药** MRP1在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染中的重要性至少涉及2个关键方面:首先, HIV治疗药物中的蛋白酶抑制剂(protease inhibitors, PIs)和核苷类似物均为MRP1的底物;其次, MRP1由于介导细胞内谷胱甘肽二硫化物的输出而在防御氧化应激中发挥作用,而HIV感染患者体内氧化应激水平的升高可通过激活NF- $\kappa$ B(nuclear transcription factor  $\kappa$ B)增加病毒的转录。另外, MRP1抑制剂可通过不依赖于直接阻断病毒蛋白酶的机制增强PIs的抗病毒活性<sup>[23]</sup>。有研究表明, MRP1与HIV之间存在复杂的相互作用,一方面, HIV通过调控MRP1的表达影响细胞外排抗病毒药物的功能,如HIV的gp120蛋白能诱导氧化应激并调节神经胶质细胞中MRP1的功能性表达<sup>[24]</sup>, HIV的Tat蛋白能通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路引起脑微血管内皮细胞和星

形胶质细胞中MRP1表达升高和功能增强,导致HIV感染患者的血脑屏障功能障碍和高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)失效<sup>[25]</sup>;另一方面, 细胞MRP1的表达水平亦影响HIV增殖,如最近研究报道, MRP1在不同的极化巨噬细胞亚群——促炎的M1巨噬细胞和抗炎的M2巨噬细胞中存在差异表达,并能引起巨噬细胞中抗HIV药物浓度和病毒增殖水平的改变<sup>[26]</sup>。

不同类型的HAART药物对MRP1转运功能的影响也存在较大差异。PIs类药物茚地那韦(indinavir)或奈非那韦(nelfinavir)能促进星形胶质细胞内MRP1底物GSH向胞外转运,引起GSH胞内浓度下降及相应的胞外水平升高,且这种GSH的加速输出能被MRP1抑制剂完全阻断;相反,齐多夫定(zidovudine)、拉米夫定(lamivudine)、依非韦伦(efavirenz)、奈韦拉平(nevirapine)等逆转录酶抑制剂类HAART药物并不改变胞内或胞外的GSH水平<sup>[27]</sup>。

**2.1.3 MRP1与丙型肝炎病毒感染和耐药** 在正常肝脏中, MRP1等ABC转运蛋白参与各种细胞过程,介导OAs、胆盐、脂质等的排泄。早期的免疫组化研究发现,在慢性丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染的组织标本中, MRP1表达水平升高,推测这是一种抵御毒性成分累积和氧化应激损伤的保护机制<sup>[28]</sup>。最近研究表明, HCV感染后诱导岩藻糖基转移酶8(fucosyltransferase 8, FUT8)的上调,又进一步激活MRP1的表达,可能是HCV感染的人肝癌细胞对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)耐药的重要机制之一<sup>[29]</sup>。

**2.1.4 MRP1与人嗜T细胞病毒1型感染** 人嗜T细胞病毒1型(human T-cell lymphotropic virus type 1, HTLV-1)是一种与肿瘤和炎症性疾病相关的逆转录病毒,能引起成人T细胞白血病/淋巴瘤和HTLV-1相关性脊髓病/热带痉挛性麻痹。MRP1与HTLV-1感染的相关性研究发现,与未感染病毒的对照组相比,无症状和有症状的HTLV-1相关性脊髓病/热带痉挛性麻痹患者的CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞中的MRP1表达和活性均下降,而有症状患者MRP1的下降则更显著<sup>[30]</sup>。该研究团队其后通过进一步研究证明,在HTLV-1感染过程中, MRP1的下降可通过调控胞内GSH水平影响T淋巴细胞的自发性增殖,从而揭示了MRP1在HTLV-1感染促进细胞增殖中的重要作用<sup>[31]</sup>。



## 2.2 MRP1与细菌感染和耐药

**2.2.1 MRP1与结核杆菌感染和耐药** MRP1与结核杆菌感染相关性的体外研究已证实, 对结核杆菌感染具有保护作用的Th1细胞激活后能引起MRP1表达升高<sup>[32]</sup>。进一步的动物实验显示, *mrp1*敲除小鼠在感染后短期(2~5周)内存在Th1细胞相关抗结核免疫水平下降和结核感染增强的现象, 但感染后4个月其结核进展和存活率与野生型小鼠相比却无差异, 提示MRP1缺失导致的抗结核免疫反应受损仅是一过性的<sup>[33]</sup>。

MRP1与结核杆菌的耐药也密切相关。国内研究报道, 耐多药结核病患者外周血单个核细胞MRP表达水平明显高于初治结核病组和健康对照组<sup>[34]</sup>。近年来研究发现, 抗结核二线药物氯苯吩嗪(clofazimine)和分枝杆菌外排泵抑制剂汀考达(timcodar)对MRP1具有强抑制作用, 利福平对MRP1具有弱抑制作用, 上述药物与经MRP1转运的抗结核药物联合应用时可能发生药物相互作用, 因此, 这对抗结核药物治疗方案的更新和完善具有重要的参考价值<sup>[35]</sup>。

**2.2.2 MRP1与肺炎链球菌感染** 国外学者的早期研究发现, 与野生型小鼠相比, *mrp1*敲除小鼠在感染肺炎链球菌后表现为肺部病原菌减少和病死率显著降低, 表明*mrp1*敲除小鼠对肺炎链球菌具有更强的抵抗力。其机制主要在于*mrp1*敲除小鼠中MRP1底物LTC4转运减少导致的体内积聚, 使LTA4水解酶(产物为LTB4)在与LTC4合成酶(产物为LTC4)竞争共同底物LTA4时获得优势, 从而生成更多在肺炎链球菌感染时具有保护作用的LTB4<sup>[36]</sup>。与早期研究认为MRP1在肺炎链球菌感染中起负面作用相矛盾的是, 最近的相关研究报道显示, MRP1在肺炎链球菌感染中具有一定的保护作用。如ZUKAUSKAS等<sup>[37]</sup>研究发现, MRP1通过转运由肺上皮细胞分泌的肝氧蛋白A3(hepoxilin A3, HxA3)抑制MRP2的促炎活性, 从而协同阻遏中性粒细胞向肺组织的迁移, 减少肺炎链球菌感染发展为菌血症的机会, 提示MRP1可作为过度炎症反应导致的肺炎链球菌菌血症的潜在治疗靶点。另一项研究则表明, MRP1参与了肺炎链球菌感染过程中的脂质抗原递呈和恒定自然杀伤细胞(invariant natural killer T cells, iNKT)激活, *mrp1*敲除小鼠在感染肺炎链球菌后表现为iNKT细胞对细菌抗原的免疫反应减弱和死亡率升高<sup>[38]</sup>。总之, MRP1在肺炎链球菌感染中的确切作用还有待进一步深入探索。

## 2.3 MRP1与利什曼原虫耐药

利什曼原虫是一种引起黑热病和皮肤利什曼病的寄生虫, 最常用的治疗药物是锑剂, 但近年来锑剂耐药的情况日趋严重。BASU等<sup>[39]</sup>的研究发现, 与不耐锑剂的利什曼原虫相比, 锑剂耐药的杜氏利什曼原虫感染能引起宿主细胞中MRP1的上调, 从而导致胞内抗原虫药物葡萄糖酸锑钠(sodium antimony gluconate, SAG)浓度的下降, 有利于原虫的复制和存活; 反之, MRP1抑制剂能促进SAG的浓度累积和对原虫的杀伤作用。因此, MRP1在利什曼原虫感染细胞中的表达状态可作为原虫是否对锑剂耐药的评价指标和制定治疗方案的重要参考。其后, 该研究团队又报道了一种联合应用SAG和三萜甘草酸(glycyrrhizic acid, GA)治疗锑剂耐药的利什曼原虫感染的新方法, 并证实GA作为MRP1的抑制剂能引起胞内SAG浓度升高和原虫载量下降, 表明对MRP1的抑制在耐锑剂的利什曼原虫的治疗中发挥了关键作用<sup>[40]</sup>。

## 3 总结与展望

综上所述, ABC跨膜转运蛋白MRP1底物众多, 在一系列生理、病理和药理学过程中发挥重要功能, 与多种病原体的感染和耐药也密切相关。MRP1与病原体间存在双向调控, 一方面MRP1通过转运LTC4、GSH等内源性底物影响病原体增殖或抗病原体免疫反应, 另一方面某些病原体感染也能影响MRP1的表达水平和转运功能。另外, 有些抗病原体药物本身就是MRP1的转运底物或抑制剂, 因此MRP1在病原体耐药中也起到关键作用。

展望未来, MRP1与病原体感染和耐药相关性研究的关键科学问题和主要研究方向将继续聚焦于进一步发现和明确MRP1在不同病原体的感染和耐药中的确切作用和具体机制, 并以此为靶点探索更高效、特异、安全的MRP1调控方法, 实现有效抑制病原体感染和耐药的临床目标。随着微生物学和免疫学理论与技术的不断发展, 期待今后MRP1在更多病原体感染中的作用机制被揭示, 有更多特异、高效的MRP1抑制剂被发现或合成, 为有效防治MRP1相关性病原体感染和耐药的发生提供新策略。

## 参考文献 (References)

- [1] SLOT A J, MOLINSKI S V, COLE S P. Mammalian multidrug-

- resistance proteins (MRPs) [J]. *Essays Biochem*, 2011, 50(1): 179-207.
- [2] COLE S P. Multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1), a “multitasking” ATP-binding cassette (ABC) transporter [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(45): 30880-8.
  - [3] COLE S, BHARDWAJ G, GERLACH J, et al. Overexpression of a transporter gene in a multidrug-resistant human lung cancer cell line [J]. *Science*, 1992, 258(5088): 1650-4.
  - [4] LESLIE E M, DEELEY R G, COLE S P. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204(3): 216-37.
  - [5] WESTLAKE C J, COLE S P, DEELEY R G. Role of the NH<sub>2</sub>-terminal membrane spanning domain of multidrug resistance protein 1/ABCC1 in protein processing and trafficking [J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(5): 2483-92.
  - [6] JOHNSON Z L, CHEN J. Structural basis of substrate recognition by the multidrug resistance protein MRP1 [J]. *Cell*, 2017, 168(6): 1075-85.
  - [7] WEIGL K E, CONSEIL G, ROTHNIE A J, et al. An outward-facing aromatic amino acid is crucial for signaling between the membrane-spanning and nucleotide-binding domains of multidrug resistance protein 1 (MRP1; ABCC1) [J]. *Mol Pharmacol*, 2018, 94(3): 1069-78.
  - [8] COLE S P, SPARKS K E, FRASER K, et al. Pharmacological characterization of multidrug resistant MRP-transfected human tumor cells [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(22): 5902-10.
  - [9] COLE S P. Targeting multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1): past, present, and future [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54: 95-117.
  - [10] HE S M, LI R, RKANWAR J, et al. Structural and functional properties of human multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(3): 439-81.
  - [11] ROBBIANI D F, FINCH R A, J GER D, et al. The leukotriene C4 transporter MRP1 regulates CCL19 (MIP-3 $\beta$ , ELC)-dependent mobilization of dendritic cells to lymph nodes [J]. *Cell*, 2000, 103(5): 757-68.
  - [12] WIESE M, STEFAN S M. The A-B-C of small-molecule ABC transport protein modulators: from inhibition to activation: a case study of multidrug resistance-associated protein 1 (ABCC1) [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(6): 2031-81.
  - [13] KROHN M, LANGE C, HOFRICHTER J, et al. Cerebral amyloid- $\beta$  proteostasis is regulated by the membrane transport protein ABCC1 in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 3924-31.
  - [14] SCHMITT S M, STEFAN K, WIESE M. Pyrrolopyrimidine derivatives and purine analogs as novel activators of multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1, ABCC1) [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2017, 1859(1): 69-79.
  - [15] SCHMITT S M, STEFAN K, WIESE M. Pyrrolopyrimidine derivatives as novel inhibitors of multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1, ABCC1) [J]. *J Med Chem*, 2016, 59(7): 3018-33.
  - [16] WANG H, LI X, CHEN T, et al. Mechanisms of verapamil-enhanced chemosensitivity of gallbladder cancer cells to platinum drugs: glutathione reduction and MRP1 downregulation [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2): 676-84.
  - [17] PETERSON B G, TAN K W, OSA-ANDREWS B, et al. High-content screening of clinically tested anticancer drugs identifies novel inhibitors of human MRP1 (ABCC1) [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 119: 313-26.
  - [18] LIU M, TANG R, JIANG Y. Pantoprazole induces apoptosis of leukemic cells by inhibiting expression of P-glycoprotein/multidrug resistance-associated protein-1 through PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2017, 33(4): 500-8.
  - [19] STEFAN S M, WIESE M. Small-molecule inhibitors of multidrug resistance-associated protein 1 and related processes: a historic approach and recent advances [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(1): 176-264.
  - [20] ZHOU S-F, WANG L-L, DI Y M, et al. Substrates and inhibitors of human multidrug resistance associated proteins and the implications in drug development [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(20): 1981-2039.
  - [21] WEEKES M P, TAN S Y, POOLE E, et al. Latency-associated degradation of the MRP1 drug transporter during latent human cytomegalovirus infection [J]. *Science*, 2013, 340(6129): 199-202.
  - [22] GELBMANN C B, KALEJTA R F. The membrane-spanning peptide and acidic cluster dileucine sorting motif of UL138 are required to downregulate MRP1 drug transporter function in human cytomegalovirus-infected cells [J]. *J Virol*, 2019, 93(11): e00430-19.
  - [23] LUCIA M B, SAVARINO A, STRAFACE E, et al. Role of lymphocyte multidrug resistance protein 1 in HIV infection: expression, function, and consequences of inhibition [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 40(3): 257-66.
  - [24] RONALDSON P T, BENDAYAN R. HIV-1 viral envelope glycoprotein gp120 produces oxidative stress and regulates the functional expression of multidrug resistance protein-1 (Mrp1) in glial cells [J]. *J Neurochem*, 2008, 106(3): 1298-313.
  - [25] HAYASHI K, PU H, ANDRAS I E, et al. HIV-TAT protein upregulates expression of multidrug resistance protein 1 in the blood-brain barrier [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(8): 1052-65.
  - [26] HE H, BUCKLEY M, BRITTON B, et al. Polarized macrophage subsets differentially express the drug efflux transporters MRP1 and BCRP, resulting in altered HIV production [J]. *Antivir Chem Chemother*, 2018, 26: 2040206617745168.
  - [27] BRANDMANN M, TULPUL K, SCHMIDT M M, et al. The antiretroviral protease inhibitors indinavir and nelfinavir stimulate Mrp1-mediated GSH export from cultured brain astrocytes [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(1): 78-92.
  - [28] ROS J E, LIBBRECHT L, GEUKEN M, et al. High expression of MDR1, MRP1, and MRP3 in the hepatic progenitor cell compartment and hepatocytes in severe human liver disease [J]. *J Pathol*, 2003, 200(5): 553-60.
  - [29] LI S, LIU X Y, PAN Q, et al. Hepatitis C virus-induced FUT8 causes 5-FU drug resistance in human hepatoma Huh7.5.1 Cells [J]. *Viruses*, 2019, 11(4): 378.
  - [30] ECHEVARRIA-LIMA J, RUMJANEK V M, KYLE-CEZAR F, et al. HTLV-I alters the multidrug resistance associated protein 1 (ABCC1/MRP1) expression and activity in human T cells [J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 185(1/2): 175-81.

- [31] NOVAES R, FREIRE-DE-LIMA C G, DE ALBUQUERQUE R C, et al. Modulation of glutathione intracellular levels alters the spontaneous proliferation of lymphocyte from HTLV-1 infected patients [J]. Immunobiology, 2013, 218(9): 1166-74.
- [32] PRECHTL S, ROELLINGHOFF M, SCHEPER R, et al. The multidrug resistance protein 1: a functionally important activation marker for murine Th1 cells [J]. J Immunol, 2000, 164(2): 754-61.
- [33] VERBON A, LEEMANS J, WEIJER S, et al. Mice lacking the multidrug resistance protein 1 have a transiently impaired immune response during tuberculosis [J]. Clin Exp Immunol, 2002, 130(1): 32-6.
- [34] 连展, 吴萍, 周静. 耐多药结核病患者外周血中多药耐药相关跨膜转运蛋白的表达[J]. 中华结核和呼吸杂志(LIAN Z, WU P, ZHOU J. Exprsion of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein in peripheral blood mononuclear cells from multidrug resistant tuberculosis patients [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases), 2011, 34(7): 520-2.
- [35] TE BRAKE L H, RUSSEL F G, VAN DEN HEUVEL J J, et al. Inhibitory potential of tuberculosis drugs on ATP-binding cassette drug transporters [J]. Tuberculosis, 2016, 96: 150-7.
- [36] SCHULTZ M J, WIJNHOLDS J, PEPPELENBOSCH M P, et al. Mice lacking the multidrug resistance protein 1 are resistant to Streptococcus pneumoniae-induced pneumonia [J]. J Immunol, 2001, 166(6): 4059-64.
- [37] ZUKAUSKAS A, MRSNY R J, BARRANTES P C, et al. Transporters MRP1 and MRP2 regulate opposing inflammatory signals to control transepithelial neutrophil migration during Streptococcus pneumoniae lung infection [J]. mSphere, 2018, 3(4): e00303-18.
- [38] CHANDRA S, GRAY J, KIOSSES W B, et al. Mrp1 is involved in lipid presentation and iNKT cell activation by Streptococcus pneumoniae [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4279.
- [39] BASU J M, MOOKERJEE A, BANERJEE R, et al. Inhibition of ABC transporters abolishes antimony resistance in Leishmania infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52(3): 1080-93.
- [40] BHATTACHARJEE A, MAJUMDER S, MAJUMDAR S B, et al. Co-administration of glycyrrhizic acid with the antileishmanial drug sodium antimony gluconate (SAG) cures SAG-resistant visceral leishmaniasis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(3): 268-77.