

研究论文

新芒果苷克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药及其机制

林瑞惠^{1#} 邵旭龙^{1#} 于涛^{1#} 侯鑫妤¹ 尚子临¹ 董星铎² 潘智芳^{1*} 冯卫国^{1*}

(1山东第二医科大学生命科学与技术学院, 潍坊 261053; 2圣约翰大学药理与健康学院, 纽约 11439)

摘要 P-糖蛋白(ABCB1/P-gp)高表达被认为是肿瘤多药耐药(multidrug resistance, MDR)发生的关键因素。因此, 发现能有效逆转ABCB1介导肿瘤多药耐药的药物, 已成为当务之急。新芒果苷(Neomangiferin)是一种来源于知母的多酚类碳苷化合物, 具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤的功。该研究探讨了Neomangiferin能否有效克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药及其机制。网络药理学实验结果显示, 知母活性成分Neomangiferin与ABCB1关系密切。MTT与平板克隆实验结果表明, Neomangiferin可有效克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药($P<0.05$)。Western blot及免疫荧光实验结果揭示, Neomangiferin对ABCB1蛋白在细胞内的表达水平和定位没有影响。药物蓄积与外排实验结果表明, Neomangiferin通过抑制ABCB1蛋白的外排作用, 增加细胞内化疗药物的蓄积, 进而克服肿瘤多药耐药。此外, 分子对接与热稳定性实验显示, Neomangiferin能与ABCB1蛋白稳定结合。总之, 该研究发现, Neomangiferin能有效克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药, 为化疗耐药的肿瘤患者带来了一种崭新的治疗策略。

关键词 新芒果苷; P-糖蛋白; 多药耐药

Neomangiferin Overcomes ABCB1-Mediated Multidrug Resistance in Cancer and Its Mechanisms

LIN Ruihui^{1#}, SHAO Xulong^{1#}, YU Tao^{1#}, HOU Xinyu¹, SHANG Zilin¹, DONG Xinduo², PAN Zhifang^{1*}, FENG Weiguo^{1*}

(1School of Life Science and Technology, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China;

2College of Pharmacy and Health Sciences, St. John's University, New York 11439, USA)

Abstract The overexpression of P-glycoprotein (ABCB1/P-gp) is a key factor in causing MDR (multi-drug resistance) in cancers. Therefore, it is crucial to discover effective drugs against ABCB1 to overcome MDR. Neomangiferin, a polyphenolic carbonyl glycoside compound derived from *Anemarrhenae Rhizoma*, has anti-inflammatory, antioxidant and anti-tumor properties. This study investigated whether Neomangiferin could effectively overcome ABCB1-mediated MDR and its mechanism. The result of network pharmacology assay showed that Neomangiferin, the active ingredient of *Anemarrhenae Rhizoma*, was closely related to ABCB1. The results of MTT and colony formation assays indicated that Neomangiferin could effectively overcome ABCB1-mediated

收稿日期: 2024-07-31

接受日期: 2024-08-20

山东省自然科学基金(批准号: ZR2020MH263)资助的课题

#共同第一作者

*通信作者。Tel: 13869680020, E-mail: sdwfpzf@126.com; Tel: 13468494588, E-mail: fengwg@sdsu.edu.cn

Received: July 31, 2024

Accepted: August 20, 2024

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shandong Province (Grant No.ZR2020MH263)

#These authors contributed equally to this work

*Corresponding authors. Tel: +86-13869680020, E-mail: sdwfpzf@126.com; Tel: +86-13468494588, E-mail: fengwg@sdsu.edu.cn

MDR ($P < 0.05$). The results of Western blot and immunofluorescence revealed that Neomangiferin had no effect on the expression and localization of ABCB1 protein in cells. The results of drug accumulation and efflux experiments showed that Neomangiferin increased the intracellular accumulation of chemotherapeutic drugs by inhibiting the efflux of ABCB1 protein, thus overcoming MDR. In addition, molecular docking and thermal stability experiments showed that Neomangiferin could stably bind to ABCB1 protein. In conclusion, this study found that Neomangiferin could effectively overcome ABCB1-mediated MDR, providing a novel therapeutic strategy for chemotherapy-resistant tumor patients.

Keywords Neomangiferin; ABCB1; multidrug resistance

多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 是导致肿瘤化疗失败的重要因素, 其发生机制涉及膜转运体异常表达、基因突变及细胞凋亡抑制等^[1]。在众多机制中, ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)蛋白的异常高表达被认为是最为关键的因素^[2]。

ABC蛋白广泛分布于细胞质膜, 参与细胞内外物质的交换, 具有重要的生理学功能^[3]。目前已发现, ABC蛋白由ABCA~ABCG七个亚家族构成。其中, P-糖蛋白(ABCB1/P-gp)是最早被发现的ABC蛋白, 已被鉴定为肿瘤多药耐药发生的关键分子, 其异常高表达降低了细胞内的化疗药物蓄积^[4]。迄今为止, 尚无药物通过美国FDA认证用以逆转ABC介导的肿瘤多药耐药。因此, 肿瘤多药耐药逆转剂的研究与发现是当前肿瘤治疗中的紧迫任务。

近年来, 中药因具有多靶点、低毒副作用等优点引起了人们的关注。研究表明一些中药单体具有克服肿瘤多药耐药的功能^[5]。新芒果苷(Neomangiferin)是一种来源于知母的多酚类碳苷化合物, 具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等功能^[6]。本研究探讨了Neomangiferin能否克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

新芒果苷(Neomangiferin)、长春新碱(vincristine)、紫杉醇(paclitaxel)、顺铂(cisplatin)与阿霉素(doxorubicin)等试剂购自 MedChemExpress 公司。ABCB1与GAPDH等抗体购自 Cell Signaling Technology 公司。DMEM、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、MTT与Western blot试剂盒等购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 网络药理学分析

网络药理学分析按照以前报道的方法^[7]进行。简言之, 通过TCMSP数据库(<https://www.tcmsp-e.com/>)

筛选出知母的活性成分, 将其导入 Swiss TargetPrediction 中获得对应的靶点基因; 通过 Disgenet 和 Genecard 数据库 (<https://www.disgenet.com/>, <https://www.genecards.org/>) 获取宫颈癌相关基因, 并通过 Venny 软件 (版本 2.1.0) 求交集; 应用 Cytoscape 软件 (版本 3.10.1) 构建“知母-活性成分-基因靶点”网络图; 利用“微生信: 在线生物信息学分析、可视化平台”进行 GO 及 KEGG 分析。

1.3 细胞培养

研究所用到的 ABCB1 高表达细胞株均为山东第二医科大学生物力学实验室构建。其中, HeLa-C2 细胞株是用化疗药物 colchicine 诱导 HeLa 细胞获得的。HEK293/pcDNA3.1 与 HEK293/ABCB1 细胞株是分别用空的 pcDNA3.1 或 ABCB1 基因质粒转染 HEK293 细胞构建的。所有细胞均在含 10% FBS 的 DMEM 中进行培养。

1.4 细胞毒性和逆转实验

细胞毒性和逆转实验均按照以前报道的方法^[8]进行。在细胞毒性实验中, 我们将细胞接种至 96 孔板中, 并于 12 h 后加入不同浓度的 Neomangiferin (最高浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$, 依次进行倍比稀释), 72 h 后通过酶标仪在 570 nm 波长处测定 D 值。在细胞逆转实验中, 我们将细胞接种至 96 孔板中, 并于 12 h 后添加 Neomangiferin, 2 h 后再加入不同浓度的 vincristine、paclitaxel 或 cisplatin (耐药细胞中药物最高浓度为 10 $\mu\text{mol/L}$, 敏感细胞中药物最高浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$, 依次进行倍比稀释), 72 h 后通过酶标仪在 570 nm 波长处测定 D 值。

1.5 平板克隆实验

平板克隆实验按照以前报道的方法^[9]进行。将细胞接种至 6 孔板 (每孔 1×10^3 个细胞) 中, 24 h 后分别用 Neomangiferin、vincristine 或两种药物联合处理, 并将细胞培养 10 天。最后, 在室温下用 4% 多聚甲醛固定 30 min, 用 0.1% 结晶紫染色 30 min, 显微镜下计

数细胞克隆。

1.6 Western blot与免疫荧光实验

Western blot与免疫荧光实验均按照以前报道的方法^[10]进行。在Western blot实验中,细胞经Neomangiferin作用后提取总蛋白;提取的蛋白样品通过SDS-PAGE进行分离,并转移至PVDF膜上;膜在4℃下与一抗(1:1 000)孵育过夜,随后在室温下与二抗(1:1 000)孵育2 h;最后,使用ECL发光液显色,蛋白条带通过ImageJ软件进行量化分析。在免疫荧光实验中,细胞经Neomangiferin作用后,在室温下使用4%多聚甲醛固定10 min;随后,细胞在4℃下与一抗(1:200)孵育过夜,并在室温下与二抗(1:1 000)孵育2 h,加入DAPI孵育10 min;最后,应用共聚焦显微镜进行观察并拍照。

1.7 药物蓄积与外排实验

药物蓄积与外排实验按照以前报道的方法^[11]进行。在药物蓄积实验中,将细胞接种至6孔板(每孔 5×10^5 个细胞)中,24 h后加入Neomangiferin 37℃孵育2 h;随后,加入5 μmol/L的doxorubicin并于37℃孵育2 h。最后,收集细胞并通过流式细胞术进行检测。在药物外排实验中,将细胞接种至6孔板(每孔 5×10^5 个细胞)中,24 h后加入5 μmol/L的doxorubicin 37℃孵育30 min。随后,加入Neomangiferin于37℃孵育,并在0、30、60、120 min等不同时间点收集细胞并通过流式细胞术进行检测。

1.8 分子对接分析

分子对接实验按照以前报道的方法^[9]进行。简言之,从RCSB数据库(<https://www.rcsb.org/>)中获取ABCB1蛋白结构(7A69),从PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获取Neomangiferin化学结构,应用Schrödinger软件(版本v11.5)按照标准参数对ABCB1和Neomangiferin结构进行处理,最后通过Induced Fit Docking模块进行分析。

1.9 热稳定性实验

热稳定性实验按照以前报道的方法^[9]进行。细胞经液氮反复冻融后收集总蛋白,然后分别用Neomangiferin或DMSO处理30 min;随后,取等量的蛋白并在不同温度下处理3 min;最后,通过Western blot实验分析蛋白样品。

1.10 统计学分析

应用SPSS 18.0软件的单因素方差分析模块进行统计分析,数据表示为 $\bar{x} \pm s$ 。 $P < 0.05$ 代表差异有统

计学意义,所有实验均重复3次。

2 结果

2.1 网络药理学分析

前人的研究表明,知母具有清热泻火、滋阴润燥及抗肿瘤的作用^[12]。因此,我们对知母进行了网络药理学分析。实验结果显示,知母活性成分的靶基因与宫颈癌基因共存在195个交集靶点(图1A)。进一步的分析显示,知母的活性成分Neomangiferin与ABCB1关系密切(图1B)。此外,GO与KEGG分析显示,知母活性成分与肿瘤发生密切相关(图1C和图1D)。因此,后续研究围绕Neomangiferin展开。

2.2 Neomangiferin对细胞的毒性作用

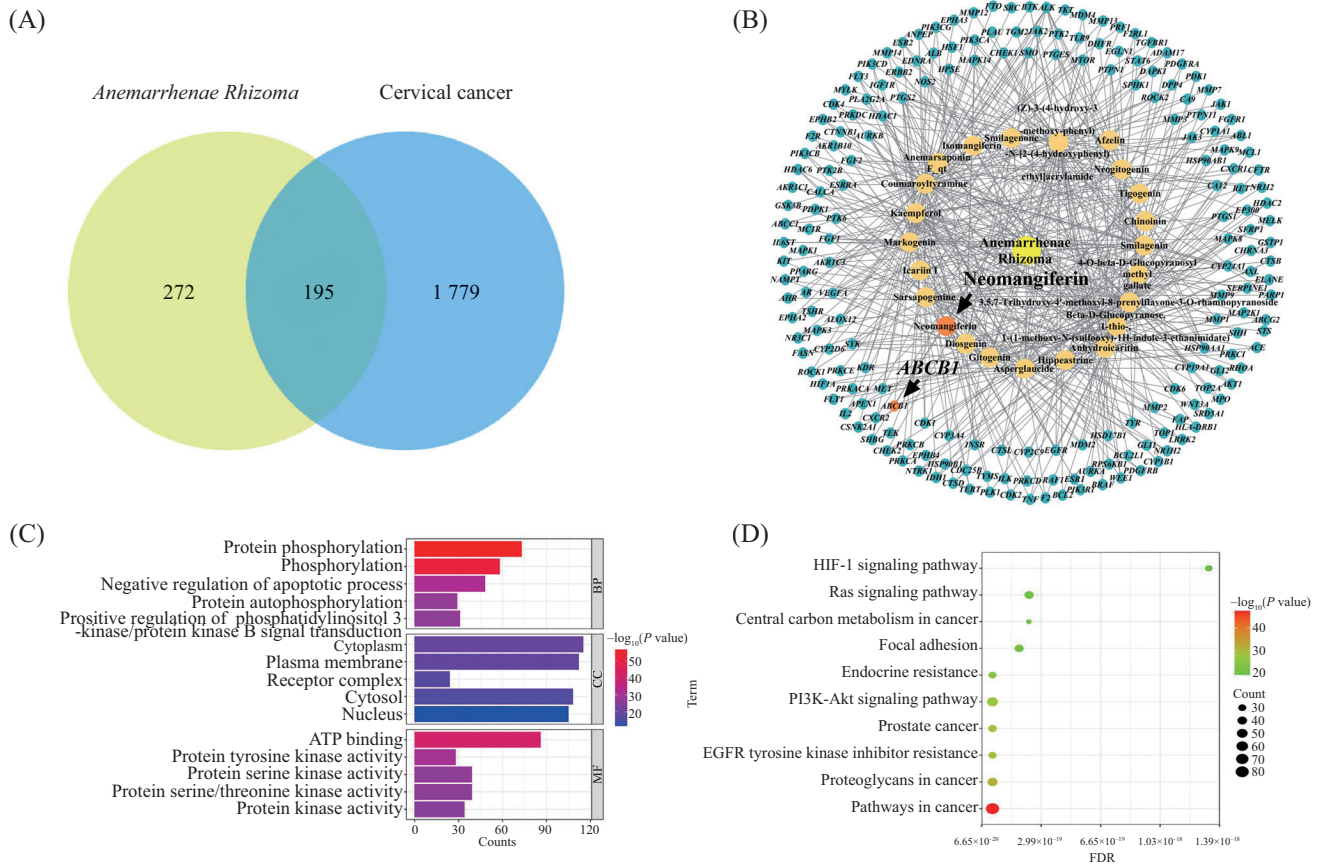
为确定Neomangiferin的安全作用浓度,我们通过MTT实验评估Neomangiferin对细胞的毒性作用。实验结果如图2所示,10 μmol/L的Neomangiferin作用于HeLa、HeLa-C2、HEK293/pcDNA3.1及HEK293/ABCB1细胞72 h,细胞存活率均超过80%。因此,我们选择5 μmol/L和10 μmol/L的Neomangiferin用于后续的实验。

2.3 Neomangiferin克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药

Vincristine与paclitaxel是公认的ABCB1底物药物,用于逆转实验;而cisplatin作为非ABCB1底物药物,用作阴性对照。实验结果如图3A所示,相较于敏感细胞HeLa,ABCB1高表达的HeLa-C2细胞对vincristine与paclitaxel的耐药性显著增强。Neomangiferin能够以浓度依赖性方式显著降低HeLa-C2细胞的IC₅₀值($P < 0.05$)。

为明确Neomangiferin靶向ABCB1发挥逆转功能,本研究还探讨了Neomangiferin在ABCB1转染细胞中的逆转作用。实验结果如图3B所示,Neomangiferin能够以浓度依赖性方式显著降低HEK293/ABCB1细胞的IC₅₀值($P < 0.05$),而对HEK293/pcDNA3.1无影响。

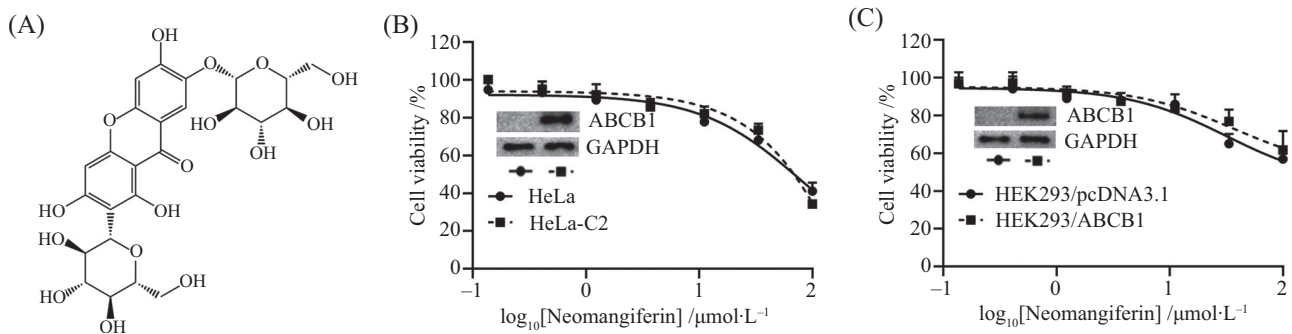
为进一步验证Neomangiferin的逆转作用,我们还进行了平板克隆实验。实验结果显示,Neomangiferin与vincristine联用显著降低了HeLa-C2细胞的克隆形成能力(图3C, $P < 0.05$)。上述实验结果表明,Neomangiferin可以有效克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药。后续研究将探讨Neomangiferin克服肿瘤多药耐药的机制。



A: Venn图; B: “知母-活性成分-基因靶点”网络; C: GO分析; D: KEGG分析。箭头指示的是ABCB1和Neomangiferin。

A: Venn figure; B: "Anemarrhenae Rhizoma-active components-gene target" network; C: GO analysis; D: KEGG analysis. The arrows indicate ABCB1 and Neomangiferin.

图1 网络药理学分析
Fig.1 Network pharmacology analysis



A: Neomangiferin的化学结构; B: Neomangiferin对HeLa与HeLa-C2细胞的毒性作用; C: Neomangiferin对HEK293/pcDNA3.1与HEK293/ABCB1细胞的毒性作用。

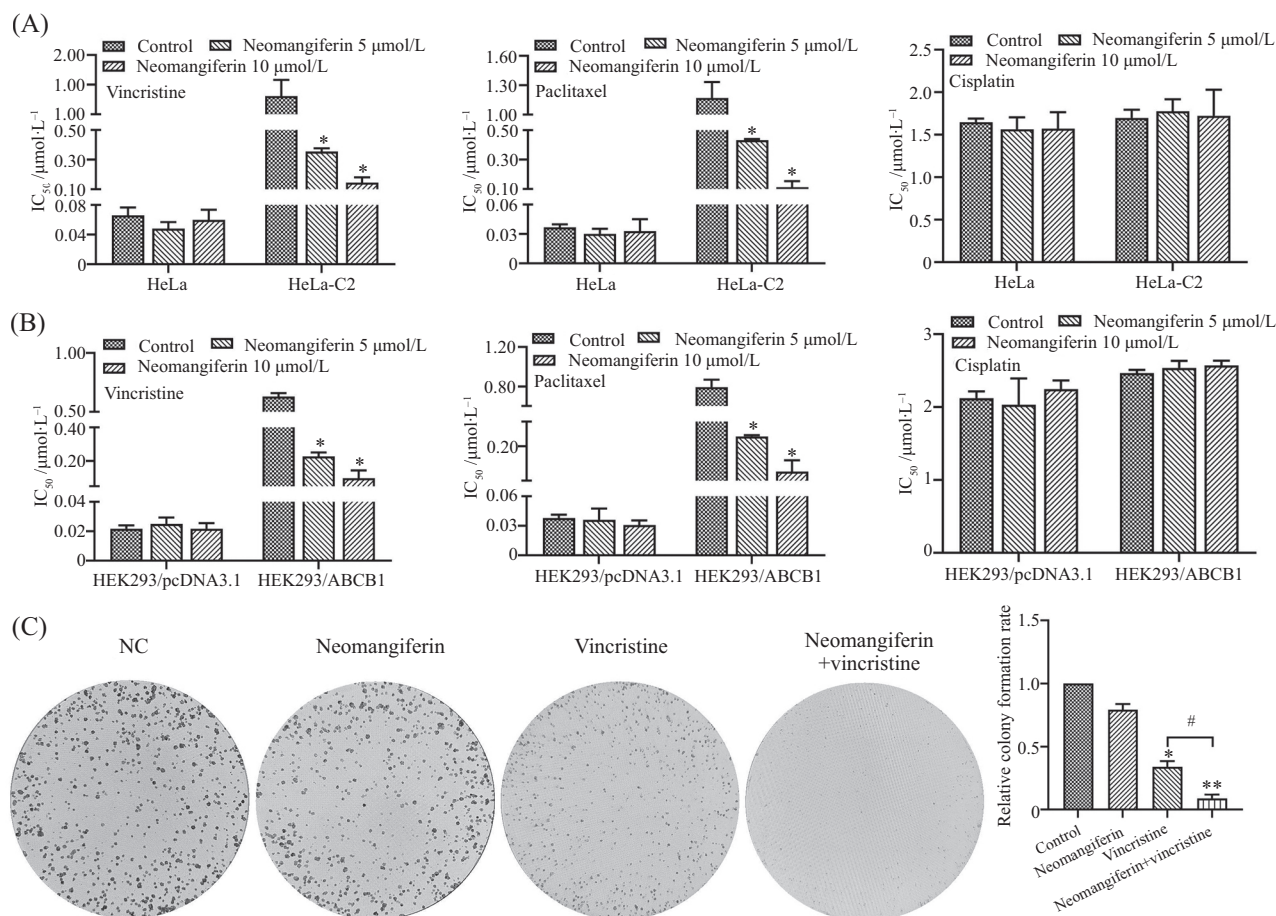
A: the chemical structure of Neomangiferin; B: the cytotoxicity of Neomangiferin on HeLa and HeLa-C2 cells; C: the cytotoxicity of Neomangiferin on HEK293/pcDNA3.1 and HEK293/ABCB1 cells.

图2 Neomangiferin对细胞的毒性作用
Fig.2 The cytotoxicity of Neomangiferin on cells

2.4 Neomangiferin不影响ABCB1蛋白的表达和定位

前人的研究表明, 肿瘤多药耐药的克服机制涉

及ABCB1蛋白表达水平的下降和亚细胞定位的改变^[8]。因此, 我们应用Western blot和免疫荧光技术检测Neomangiferin对ABCB1蛋白表达和亚细胞定位



A: Neomangiferin克服HeLa-C2细胞的多药耐药; B: Neomangiferin克服HEK293/ABCB1细胞的多药耐药; C: Neomangiferin与化疗药物联用抑制HeLa-C2细胞克隆形成; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与control组比较; # $P < 0.05$, 与vincristine组比较。

A: Neomangiferin overcomes ABCB1-mediated MDR in HeLa-C2 cells; B: Neomangiferin overcomes ABCB1-mediated MDR in HEK293/ABCB1 cells; C: Neomangiferin in combination with chemotherapeutic agents inhibits colony formation in HeLa-C2 cells; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ vs vincristine group.

图3 Neomangiferin克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药

Fig.3 Neomangiferin overcomes ABCB1-mediated MDR in cancers

的影响。实验结果如图4所示, 5 μmol/L或10 μmol/L的Neomangiferin作用24~72 h均不影响ABCB1蛋白的表达和亚细胞定位。

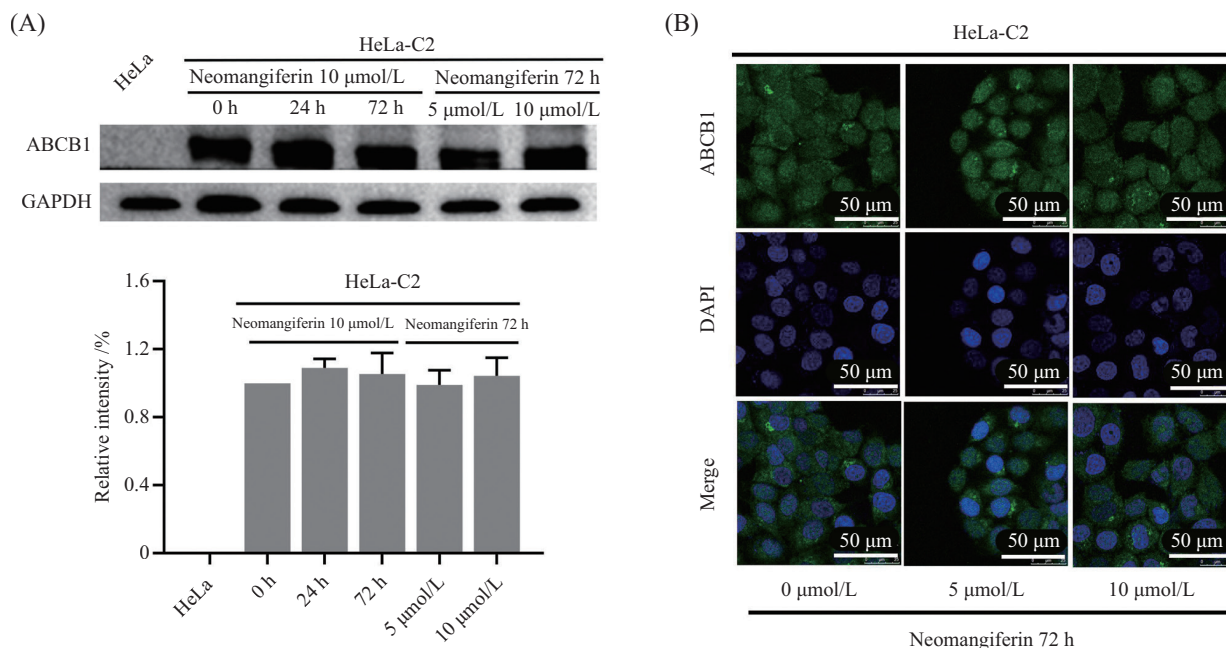
2.5 Neomangiferin抑制耐药细胞中药物的外排, 增加药物的蓄积

为进一步阐明Neomangiferin克服肿瘤多药耐药的机制, 我们评估了Neomangiferin对化疗药物在耐药肿瘤细胞中蓄积与外排的影响。药物蓄积实验结果如图5A所示, Neomangiferin不影响敏感细胞HeLa中doxorubicin的蓄积水平, 但增加了耐药细胞HeLa-C2中doxorubicin的蓄积。药物外排实验结果如图5B所示, Neomangiferin以浓度依赖性方式抑制HeLa-C2细胞中doxorubicin的外排($P < 0.05$)。这些实验结果表明, Neomangiferin能够抑制ABCB1蛋白的外排功能, 从而增加

化疗药物在细胞中的蓄积, 进而克服肿瘤多药耐药。

2.6 Neomangiferin与ABCB1蛋白结合

为研究Neomangiferin与ABCB1蛋白之间的相互作用, 我们进行了分子对接分析。实验结果如图6A~图6C所示, Neomangiferin和ABCB1蛋白具有稳定的结合能力, 评分为-10.265 kcal/mol。Neomangiferin与ABCB1蛋白主要通过疏水作用相互结合。Neomangiferin能与ABCB1蛋白的底物结合域中ILE868、ALA871、THR945、GLN946、MET949、TYR950、MET986、PHE983、PHE336、LEU339、ILE340、PHE343、TYR310、TYR307、ILE306、PHE728和GLN725等氨基酸残基形成稳定交联。此外, Neomangiferin通过与PHE983形成pi-pi键以及与TYR310、GLN725、TYR307和GLN946形成氢键,

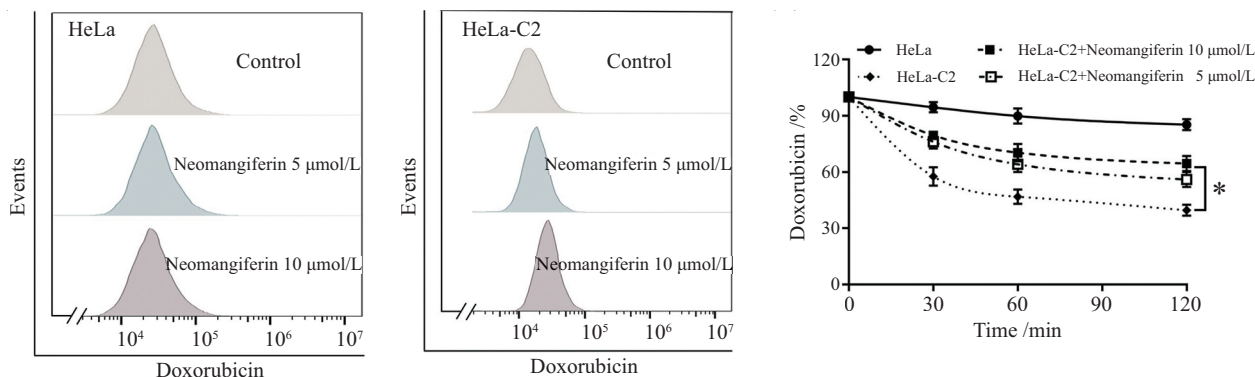


A: Neomangiferin不影响ABCB1蛋白的表达; B: Neomangiferin不影响ABCB1蛋白的亚细胞定位。

A: Neomangiferin does not change the protein expression of ABCB1; B: Neomangiferin does not change the subcellular localization of ABCB1.

图4 Neomangiferin不影响ABCB1的蛋白表达和亚细胞定位

Fig.4 Neomangiferin does not change the protein expression and subcellular localization of ABCB1



A: Neomangiferin对HeLa与HeLa-C2细胞中药物蓄积的影响; B: Neomangiferin对HeLa和HeLa-C2细胞中药物外排的影响; * $P < 0.05$ 。

A: the effect of Neomangiferin on the accumulation of drug in HeLa and HeLa-C2 cells; B: the effect of Neomangiferin on the efflux of drug in HeLa and HeLa-C2 cells; * $P < 0.05$.

图5 Neomangiferin抑制耐药细胞中药物的外排, 增加药物的蓄积

Fig.5 Neomangiferin inhibits drug efflux and increases drug accumulation in drug-resistant cells

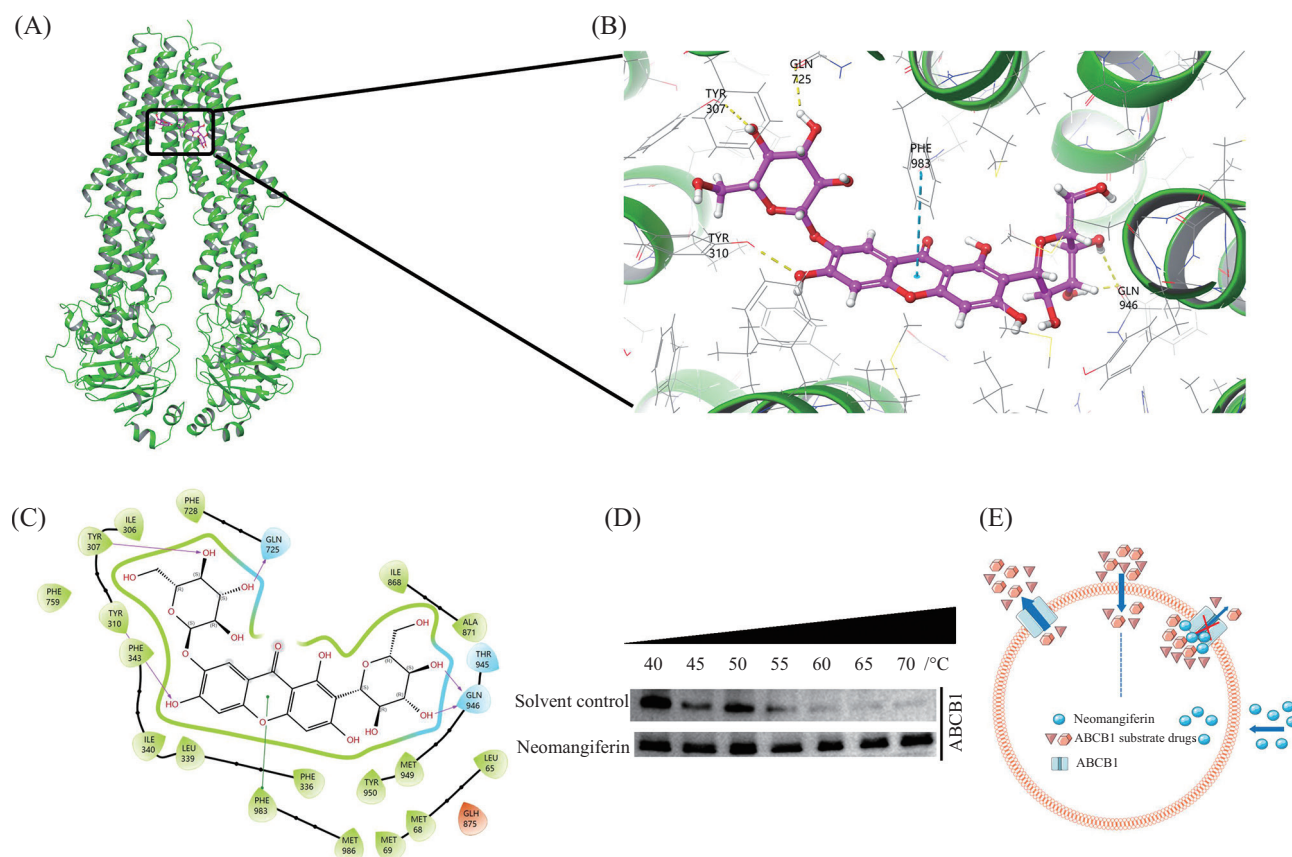
从而进一步与ABCB1蛋白稳定结合。

为进一步验证Neomangiferin与ABCB1蛋白的结合, 我们进行了热稳定性实验。实验结果显示, Neomangiferin显著增加了ABCB1蛋白的热稳定性, 表明Neomangiferin能够与ABCB1蛋白直接结合(图6D)。

上述实验结果提示, Neomangiferin可以与ABCB1蛋白竞争性结合, 抑制化疗药物的外排, 增加药物在耐药肿瘤细胞中的蓄积, 从而克服肿瘤多药耐药。

3 讨论

ABCB1的过度表达会导致肿瘤产生多药耐药性, 从而使化疗失败^[8]。因此, 寻找能够逆转ABCB1介导的肿瘤多药耐药的药物变得尤为重要。近期研究显示, 化疗药物和中药单体的组合能够克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药^[5]。Neomangiferin是一种从知母中提取的多酚类碳苷化合物, 拥有抗炎、抗氧化与抗肿瘤等功效^[6]。在本研究中, 我们评估了



A: Neomangiferin和ABCB1蛋白结合的模型; B: Neomangiferin与ABCB1蛋白的相互作用; C: Neomangiferin-ABCB1相互作用的2D图; D: 热稳定性实验评估Neomangiferin与ABCB1蛋白的相互作用; E: Neomangiferin与ABCB1蛋白竞争性结合, 抑制化疗药物外排, 增加细胞内化疗药物蓄积, 从而克服肿瘤多药耐药。

A: model of Neomangiferin binding to ABCB1 protein; B: interaction details of Neomangiferin and ABCB1 protein; C: 2D Neomangiferin-ABCB1 interaction; D: the interaction of Neomangiferin with ABCB1 is assessed by cellular thermal stability assay; E: Neomangiferin competitively binds to ABCB1 protein to inhibit chemotherapeutic drug efflux and increase intracellular chemotherapeutic drug accumulation, thereby overcoming MDR.

图6 Neomangiferin与ABCB1蛋白结合

Fig.6 Neomangiferin binds to ABCB1 protein

Neomangiferin能否有效逆转ABCB1介导的肿瘤多药耐药, 并探讨了其逆转机制。

网络药理学被广泛用于中药活性成分及药物靶点的发现^[7]。我们首先对知母进行网络药理学分析, 实验结果显示知母的活性成分Neomangiferin与ABCB1密切相关。因此, 我们选择Neomangiferin进行后续的逆转实验。在逆转实验中, 我们选择HeLa与HeLa-C2、HEK293/pcDNA3.1与HEK293/ABCB1共2对ABCB1过表达细胞株进行MTT实验, 实验结果表明Neomangiferin能够有效克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药, 进一步的平板克隆实验也得到一致的实验结果。因此, 本研究证明Neomangiferin能够有效克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药。

前人的研究表明, 多药耐药的克服机制包括ABCB1蛋白表达水平的下降及在细胞中定位的改

变^[13]。然而, 本研究发现Neomangiferin并未影响ABCB1蛋白的表达及在细胞中的定位。鉴于肿瘤多药耐药机制也与ABCB1蛋白的泵出功能密切相关^[14], 我们进一步研究了Neomangiferin对doxorubicin在细胞中的蓄积和外排的影响。实验结果表明, Neomangiferin增加了耐药细胞内doxorubicin的蓄积量, 并抑制了其外排。由于ABCB1是肿瘤细胞化疗耐药发生的关键蛋白^[15], Neomangiferin可能通过抑制ABCB1蛋白的外排作用, 从而增加药物在肿瘤细胞中的蓄积, 进而克服肿瘤多药耐药。此外, 分子对接实验表明, Neomangiferin与ABCB1蛋白呈现较强的结合能力。热稳定性实验显示, Neomangiferin增强了ABCB1蛋白的稳定性。众所周知, 药物与蛋白结合会增强该蛋白的稳定性^[9], 因此本实验进一步证明Neomangiferin能与ABCB1蛋白稳定结合, 从而

阻碍其他化疗药物和ABCB1蛋白的结合。这一发现和其他研究结果相同。例如, Lazertinib和Regorafenib等小分子化合物能与ABCB1蛋白竞争性结合, 从而克服肿瘤多药耐药^[16-17]。

总之, 本研究表明, 知母的活性成分Neomangiferin能够有效克服ABCB1介导的肿瘤多药耐药。这一发现为肿瘤临床治疗提供了一种新的方案, 即Neomangiferin与常规化疗药物的联合使用, 有望为化疗耐药的肿瘤患者带来治疗益处。

参考文献 (References)

- [1] JI N, LI H, ZHANG Y, et al. Lansoprazole (LPZ) reverses multidrug resistance (MDR) in cancer through impeding ATP-binding cassette (ABC) transporter-mediated chemotherapeutic drug efflux and lysosomal sequestration [J]. *Drug Resist Updat*, 2024, doi: 10.1016/j.drug.2024.101100.
- [2] LEI Z N, ALBADARI N, TENG Q X, et al. ABCB1-dependent collateral sensitivity of multidrug-resistant colorectal cancer cells to the survivin inhibitor MX106-4C [J]. *Drug Resist Updat*, 2024, 73: 101065.
- [3] BERETTA G L, CASSINELLI G, PENNATI M, et al. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: the dual role of tyrosine kinase inhibitors as multitargeting agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 142: 271-89.
- [4] DONG J, YUAN L, HU C, et al. Strategies to overcome cancer multidrug resistance (MDR) through targeting P-glycoprotein (ABCB1): an updated review [J]. *Pharmacol Ther*, 2023, doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108488.
- [5] CHEN T, XIAO Z, LIU X, et al. Natural products for combating multidrug resistance in cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2024, doi: 10.1016/j.phrs.2024.107099.
- [6] 刘睿喆, 陈德胜. 新芒果苷对小鼠磨损颗粒诱导骨溶解动物模型中炎性骨溶解影响的研究[J]. *宁夏医科大学学报*(LIU R Z, CHEN D S. The research on effects of neomangiferin on inflammatory osteolysis in mouse animal models induced by titanium particles [J]. *Journal of Ningxia Medical University*), 2023, 45(9): 871-5,84.
- [7] YU X, QIN W, CAI H, et al. Analyzing the molecular mechanism of xuefuzhuyu decoction in the treatment of pulmonary hypertension with network pharmacology and bioinformatics and verifying molecular docking [J]. *Comput Biol Med*, 2024, 169: 107863.
- [8] FENG W, ZHANG M, WU Z X, et al. Erdafitinib antagonizes ABCB1-mediated multidrug resistance in cancer cells [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 955.
- [9] WANG S Q, TENG Q X, WANG S, et al. Preclinical studies of the triazolo [1,5-a] pyrimidine derivative WS-716 as a highly potent, specific and orally active P-glycoprotein (P-gp) inhibitor [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(8): 3263-80.
- [10] FENG S L, LUO H B, CAI L, et al. Ginsenoside Rg5 overcomes chemotherapeutic multidrug resistance mediated by ABCB1 transporter: *in vitro* and *in vivo* study [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(2): 247-57.
- [11] ZHANG Y, LI C, XIA C, et al. Adagrasib, a KRAS G12C inhibitor, reverses the multidrug resistance mediated by ABCB1 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 142.
- [12] 廖雅芳, 孙辉, 袁春露, 等. 网络药理学、分子对接结合实验验证探讨知母皂苷AIII治疗胶质母细胞瘤的作用机制[J]. *上海中医药杂志*(LIAO Y F, SUN H, YUAN C L, et al. Exploring mechanism of timosaponin AIII in treating glioblastoma based on integration of network pharmacology and molecular docking combined with experimental validation [J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*), 2024, 58(6): 73-81.
- [13] WU Z X, TENG Q X, CAI C Y, et al. Tepotinib reverses ABCB1-mediated multidrug resistance in cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 166: 120-7.
- [14] JI N, YANG Y, CAI C Y, et al. Selonsertib (GS-4997), an ASK1 inhibitor, antagonizes multidrug resistance in ABCB1-and ABCG2-overexpressing cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2019, 440: 82-93.
- [15] YANG Y, TENG Q X, WU Z X, et al. PBK/TOPK inhibitor OTS964 resistance is mediated by ABCB1-dependent transport function in cancer: *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 1-6.
- [16] FAN Y, TAO T, GUO Z, et al. Lazertinib improves the efficacy of chemotherapeutic drugs in ABCB1 or ABCG2 overexpression cancer cells *in vitro*, *in vivo* and *ex vivo* [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24: 636-49.
- [17] WANG Y J, ZHANG Y K, ZHANG G N, et al. Regorafenib overcomes chemotherapeutic multidrug resistance mediated by ABCB1 transporter in colorectal cancer: *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Cancer Lett*, 2017, 396: 145-54.