文章编号:1674-2869(2025)05-0480-07

基于1,4-二氢吡啶衍生物抑制P-糖蛋白并增敏抗癌效应的研究

舒签汇,李 文,梅田恬,宋 蔚*,王 凯*
湖北大学健康科学与工程学院,湖北 武汉 430062

摘 要:多药耐药性显著降低了化疗效果,并干扰肿瘤治疗进程,P-糖蛋白是ABC转运体家族中与肿瘤细胞多药耐药性密切相关的转运蛋白,其活性抑制可作为克服耐药性的潜在靶标;1,4-二氢吡啶类化合物具有广泛的药理学作用,也可作为P-糖蛋白抑制剂降低耐药性。制备多个1,4-二氢吡啶衍生物,即**DHP-(1-6)**(即为**DHP-1**,**DHP-2**,**DHP-3**,**DHP-4**,**DHP-5**,**DHP-6**);以P-糖蛋白抑制剂维拉帕米为参照,分析**DHP-(1-6)**与P-糖蛋白的相互作用,获得潜在的结合位点与结合能信息。实验表明:顺铂耐药的肺癌细胞A549/DDP中,**DHP-(1-6)**都可能通过抑制P-糖蛋白活性阻滞罗丹明123的细胞外排;另一方面,通过顺铂与**DHP-(1-6)**的联合给药,发现所制备的1,4-二氢吡啶衍生物能有效提升耐药细胞对顺铂的敏感性,**DHP-2**能改善顺铂对A549/DDP细胞的抗肿瘤活性至IC_{50}=13.12 μmol/L。开发的新型1,4-二氢吡啶衍生物具有良好的生物相容性,可有效抑制P-糖蛋白活性、显著降低癌细胞对顺铂的耐药性,有望用于抗肿瘤辅助药物的研发。

关键词:1,4-二氢吡啶;多药耐药性;P-糖蛋白抑制剂;抗癌活性
中图分类号:O626.13 **文献标识码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202407029

Inhibiting P-glycoprotein and sensitizing cancer cells to cisplatin using novel 1,4-dihydropyridine derivatives

SHU Qianhui*, *LI Wen*, *MEI Tiantian*, *SONG Wei**, *WANG Kai
School of Health Science and Engineering, Hubei University, Wuhan 430062, China

Abstract: Chemotherapy is one of the common methods for treating malignant tumors. However, the multidrug resistance significantly reduces the efficiency of chemotherapy and interferes with tumor treatment. P-glycoprotein (P-gp), a transporter protein of the ABC transporter family, confers multidrug resistance (MDR) to cancer cells. Inhibiting its activity has emerged as a promising strategy to overcome chemoresistance. 1, 4-dihydropyridine (DHP) compounds are known for their diverse pharmacological effects, including P-gp inhibition. In this study, a series of novel DHP derivatives (DHP-1 to DHP-6) was synthesized. Using verapamil, a classic P-gp inhibitor, as a reference, molecular interaction analyses revealed the potential binding sites and binding energies of these derivatives with P-gp. In cisplatin-resistant lung cancer A549/DDP cells, all DHPs (DHP-1 to DHP-6) inhibited P-gp-mediated efflux of rhodamine 123. Furthermore, co-administration of cisplatin with the DHP derivatives significantly sensitized the resistant cells to cisplatin. Notably, DHP-2 enhanced the antitumor activity of cisplatin, achieving an IC_{50} of

收稿日期:2024-07-29
基金项目:小分子原料药精准制造湖北省重点实验室开放课题(KHLA01001)
作者简介:舒签汇,硕士研究生。Email:1912825889@qq.com
***通信作者**:宋 蔚,博士,讲师。Email: songwei_83@hubu.edu.cn
王 凯,博士,教授。Email: kaiwang@hubu.edu.cn
引文格式:舒签汇,李文,梅田恬,等. 基于1,4-二氢吡啶衍生物抑制P-糖蛋白并增敏抗癌效应的研究[J]. 武汉工程大学学报,2025,47(5):480-486.

13.12 μmol/L against A549/DDP cells. The developed DHP derivatives exhibited good biocompatibility and potent P-gp inhibitory effects, effectively reversing cisplatin resistance. These findings suggest their promising potential as antitumor adjuvants.

Keywords: 1,4-dihydropyridine; multidrug resistance; inhibitors for P-glycoprotein; anticancer activity

癌症已经发展成为威胁人类健康与寿命的常见疾病之一[1-2]。治疗恶性肿瘤的主要方式有外科手术、化疗、光疗等[3]；靶向治疗、生物治疗也是肿瘤干预的备选策略[4]。化疗作为最常用的肿瘤治疗方案，通常面临多药耐药性的问题。常见的获得性多药耐药是指肿瘤细胞间歇或长时间暴露于单一药物后，产生对一系列药物的耐药，从而影响疗效的现象[5]。多药耐药性的形成机制复杂且同种肿瘤细胞可以形成多种耐药机制，不同肿瘤细胞形成耐药机制又各不相同[6]；肿瘤耐药性的焦点主要集中于三磷酸腺苷结合盒（ATP-binding cassette，ABC）的过表达[7]，P-糖蛋白是ABC运转蛋白中与耐药性关系密切的转运蛋白[8]，可作为克服多药耐药性（multidrug resistance，MDR）的潜在靶点。

相关研究表明，1，4-二氢吡啶类衍生物具有广泛的药理作用，可用于多种疾病的治疗与辅助治疗[9]，并可作为多药耐药的抑制剂[10]。潜在的机制研究发现，1，4-二氢吡啶类衍生物可能通过与P-糖蛋白进行分子-蛋白相互作用，抑制药物分子的细胞排出、减缓癌细胞的化疗药物耐药性[11]；其中，这类化合物的吡啶基是抑制P-糖蛋白活性的关键基团之一[12]，调控1，4-二氢吡啶骨架结构，有望构建一系列全新的P-糖蛋白抑制剂[13]。

本文以1，4-二氢吡啶骨架为基础，进行不同的取代基衍生化，设计合成6个新型1，4-二氢吡啶类P-糖蛋白抑制剂**DHP-**（**1**–**6**）（即为**DHP-1**，**DHP-2**，**DHP-3**，**DHP-4**，**DHP-5**，**DHP-6**）；以维拉帕米为阳性对照，开展分子-蛋白的相互作用分析，计算机模拟的结果表明**DHP-**（**1**–**6**）能有效结合P-糖蛋白；同时，本文1，4-二氢吡啶类衍生物可有效阻滞罗丹明123的癌细胞外排、提升耐药细胞A549/DDP对顺铂的敏感度。本文研究表明所制备的新型1，4-二氢吡啶衍生物有望改善癌细胞的化疗耐药性，用于癌症的辅助治疗。

1　实验部分

1.1　仪器与试剂

主要仪器：Avance III 400核磁共振仪（Bruker）、ZF-20D暗箱式紫外分析仪（巩义予华仪器）、APEX II质谱仪（Bruker）。主要试剂：4-醛基-2-（硝基苯基）甲基丙烯酸酯（分析纯）、3-氧代-*N*-苯基丁酰胺（分析纯）、3-氧代-N-噻唑-2-丁酰胺（分析纯）、3-氧代-*N*-（3-吡啶基甲基）丁酰胺（分析纯）、乙酰乙酸乙酯（分析纯）、3-氨基丙烯酸乙酯（分析纯）、乙酰乙酸叔丁酯（分析纯）、乙酸铵（分析纯）等。

1.2　化合物DHP-1的合成

在100 mL圆底烧瓶中，先将4-醛基-2-（硝基苯基）甲基丙烯酸酯2.35 g（10 mmol）和乙酸铵0.77 g（10 mmol）溶于50 mL乙醇中，再加入乙酰乙酸乙酯2.6 g（20 mmol），90 ℃避光回流反应8 h，薄层层析（thin layer chromatography，TLC）监测反应终点。反应完全后用旋转蒸发仪将溶剂旋干，加入30 mL水，用乙酸乙酯萃取水相30 mL×3次，合并有机相，有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液用于减压浓缩，得到粗产物用硅胶柱层析分离纯化（二氯甲烷/甲醇体积比= 3∶1），得到黄色固体3.42 g。后续衍生物采用类似纯化方法。^{1}H NMR（400 MHz，$CDCl_3$）δ 7.98（d，J = 2.2 Hz，1H），7.59（dd，J = 8.4，2.2 Hz，1H），7.11（d，J = 8.4 Hz，1H），6.36（t，J = 1.1 Hz，1H），5.80（t，J = 1.5 Hz，1H），5.73（s，1H），5.08（s，1H），4.18−4.04（m，4H），2.35（s，6H），2.09−2.02（m，3H），1.23（t，J = 7.1 Hz，6H）×10^{-6}. ^{13}C NMR（100 MHz，$CDCl_3$）δ 166.94，165.14，146.93，144.78，142.40，141.34，135.10，134.27，128.45，125.15，124.32，103.20，60.03，39.45，19.55，18.22，14.23×10^{-6}。MS（Maldi-TOF）：m/z=459.17［M+Na］$^+$。

1.3　化合物DHP-2的合成

在100 mL圆底烧瓶中，将4-醛基-2-（硝基苯基）甲基丙烯酸酯2.35 g（10 mmol）溶于50 mL乙醇中，再加入乙酸铵0.77 g（10 mmol）和3-氧代-*N*-苯基丁酰胺3.54 g（20 mmol），搅拌溶解后，90 ℃避光回流反应8 h，TLC监测反应终点。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.46（s，2H），8.27（s，1H），7.98（d，J = 2.2 Hz，1H），7.64（dd，J = 8.4，2.2 Hz，1H），7.58−7.50（m，4H），7.39（d，J = 8.4 Hz，1H），7.28−7.17（m，4H），6.99（td，J = 7.3，1.2 Hz，2H），6.31 − 6.23（m，1H），5.97 − 5.89（m，1H），5.21（s，1H），2.13（s，6H），1.97（d，J = 1.3 Hz，3H）×10^{-6}. ^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ 167.57，

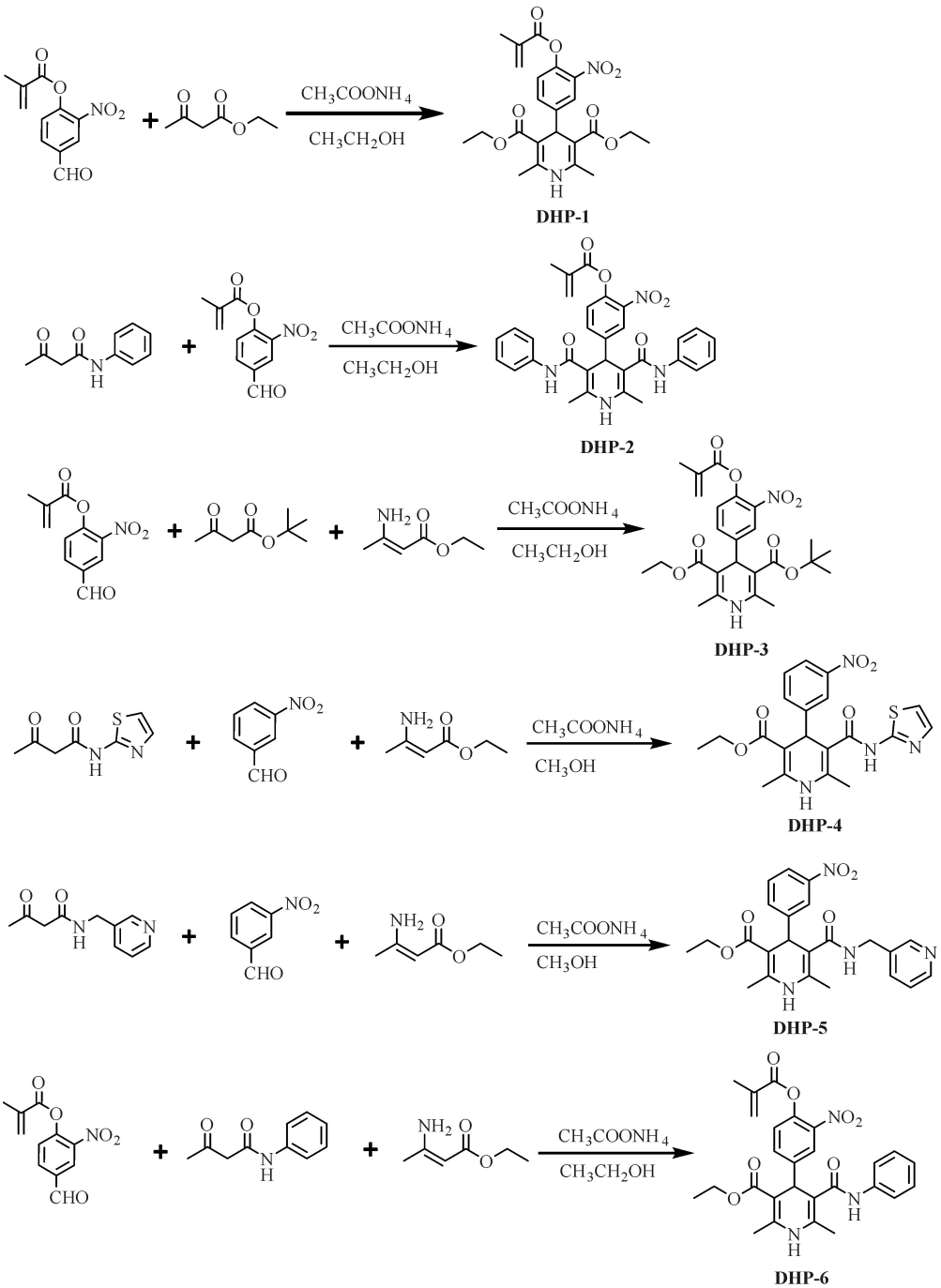


图1 DHP-(1–6)的合成路线

Fig. 1 Synthetic routes of DHP derivatives(DHP-1 to DHP-6)

165.00，146.89，141.90，141.62，139.82，139.14，134.91，134.41，129.48，128.92，125.39，124.37，123.44，120.32，105.56，41.71，18.25，17.98 ×10^{-6}。MS(Maldi-TOF)：*m*/*z*=553.2 [M+Na]$^+$。

1.4 化合物DHP-3的合成

在100 mL圆底烧瓶中，将4-醛基-2-(硝基苯基)甲基丙烯酸酯2.35 g(10 mmol)和3-氨基2-丁烯酸乙酯1.29 g(10 mmol)溶于50 mL乙醇中，再加入乙酰乙酸叔丁酯1.58 g(10 mmol)，90 ℃避光回流反应7~8 h，TLC监测反应终点数据。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dt, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.11 (qd, J = 7.1, 5.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 2.1 Hz, 9H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ×10^{-6}. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.06, 166.32, 165.15, 147.04, 144.95, 143.78, 142.33, 141.25, 135.11, 134.23, 128.43, 125.10, 124.29, 104.66,

102.84，80.40，59.96，39.66，28.30，19.56，19.49，18.22，14.23 ×10⁻⁶。MS（Maldi-TOF）：*m*/*z*=487.20［M+Na］⁺。

1.5　化合物DHP-4的合成

在100 mL圆底烧瓶中，将3-氨基2-丁烯酸乙酯1.29 g（10 mmol）溶于50 mL甲醇中，再加入3-硝基苯甲醛1.51 g（10 mmol）和3-氧代-N-噻唑-2-丁酰胺1.84 g（10 mmol），搅拌溶解后，90 ℃避光回流反应5 h，TLC监测反应终点。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 11.84（s，1H），8.84（s，1H），8.04（t，J = 2.0 Hz，1H），8.00（ddd，J = 8.1，2.4，1.1 Hz，1H），7.64（dt，J = 7.8，1.4 Hz，1H），7.55（t，J = 7.9 Hz，1H），7.44（d，J = 3.6 Hz，1H），7.13（d，J = 3.6 Hz，1H），5.18（s，1H），4.08－3.92（m，2H），2.29（s，3H），2.16（s，3H），1.15（t，J = 7.1 Hz，3H）×10⁻⁶. ^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ 167.06，150.07，148.16，147.33，140.49，134.58，130.05，122.35，121.62，113.56，105.74，100.10，59.52，40.62，18.93，17.88，14.59 ×10⁻⁶。MS（Maldi-TOF）：*m*/*z*=429.12［M+Na］⁺。

1.6　化合物DHP-5的合成

在100 mL圆底烧瓶中，将3-氨基-2-丁烯酸乙酯1.29 g（10 mmol）和3-氧代-*N*-（3-吡啶基甲基）丁酰胺1.92 g（10 mmol）溶于50 mL甲醇中，再加入3-硝基苯甲醛1.51 g（10 mmol），搅拌溶解后，80 ℃避光回流反应过夜，TLC监测反应终点。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 8.53（s，1H），8.36（dd，J = 4.8，1.7 Hz，1H），8.28－8.24（m，1H），8.21（t，J = 6.0 Hz，1H），8.01（ddd，J = 8.0，2.4，1.2 Hz，1H），7.97（t，J = 2.0 Hz，1H），7.61–7.56（m，1H），7.52（t，J = 7.8 Hz，1H），7.29（dt，J = 7.8，2.0 Hz，1H），7.16（ddd，J = 7.8，4.8，0.9 Hz，1H），4.98（s，1H），4.23（t，J = 5.5 Hz，2H），4.01－3.87（m，2H），2.26（s，3H），2.06（s，3H），1.09（t，J = 7.1 Hz，3H）×10⁻⁶. ^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ 168.46，167.24，150.36，149.08，148.23，147.96，147.81，136.42，135.66，135.11，134.81，129.91，123.53，122.46，121.44，108.01，98.79，59.30，41.26，40.34，19.05，17.53，14.56 ×10⁻⁶。MS（Maldi-TOF）：*m*/*z*=437.18［M+H］⁺。

1.7　化合物DHP-6的合成

在100 mL圆底烧瓶中，将4-醛基-2-（硝基苯基）甲基丙烯酸酯2.35 g（10 mmol）和3-氨基2-丁烯酸乙酯1.29 g（10 mmol）溶于50 mL乙醇中，再加入3-氧代-*N*-苯基丁酰胺（1.77 g，10 mmol），搅拌溶解后，90 ℃避光回流反应过夜，TLC检测反应终点。^{1}H NMR（400 MHz，DMSO-d_6）δ 9.63（s，1H），8.71（s，1H），7.89（d，J = 2.2 Hz，1H），7.60（dd，J = 8.4，2.2 Hz，1H），7.56－7.52（m，2H），7.40（d，J = 8.4 Hz，1H），7.26（t，J = 7.9 Hz，2H），7.04－6.99（m，1H），6.30（d，J = 1.2 Hz，1H），5.97（s，1H），4.99（s，1H），4.03（q，J = 6.4，5.7 Hz，2H），2.31（s，3H），2.09（s，3H），1.99（s，3H），1.12（t，J = 7.1 Hz，3H）×10⁻⁶. ^{13}C NMR（100 MHz，DMSO-d_6）δ 167.41，167.15，165.05，148.18，147.59，141.90，141.45，139.64，136.95，134.92，134.53，129.48，128.95，125.42，124.27，123.60，120.26，108.59，98.75，59.44，40.90，19.08，18.25，17.58，14.59 ×10⁻⁶。MS（Maldi-TOF）：*m*/*z*=506.21［M+H］⁺。

1.8　药物与P-糖蛋白对接计算

在蛋白质数据库中下载P-糖蛋白（PDB：3G60）晶体结构，进行受体蛋白的准备。将化合物**DHP-**（**1–6**）结构绘制于Chem3D 20.0中进行结构优化，将优化的配体导入到MGLTools 1.5.7中，依次进行分子加氢、计算并添加电荷、设置柔性键，选择指定配体，基于Autodock Vina对P-糖蛋白进行活性位点模拟，最后用Ligplot软件绘制对接结果2D平面图。

1.9　细胞培养

将A549细胞培养于含有质量分数10%的胎牛血清和质量分数1%双抗的完全DMEM培养基中；在完全相同的培养基中加入1 μg/mL的顺铂用于培养A549/DDP细胞，培养条件为37 ℃和CO_2体积分数5%。

1.10　细胞毒性测试

收集对数生长期的A549和A549/DDP细胞，A549细胞更换为含质量分数0.1% DMSO、不含顺铂的培养基，A549/DDP细胞更换为含有不同浓度顺铂的培养基，同时加入**DHP-**（**1–6**）化合物在体积分数5%的CO_2和37 ℃恒温培养箱中共同培养48 h。用磷酸盐缓冲盐溶液（phosphate buffered saline，PBS）洗涤细胞3次，然后每个96孔板的孔内加入50 μL XTT［2，5-二甲基-3-（4-甲基苯甲氧基）联苯唑］培养2 h，通过酶标仪检测450 nm波长下每孔光密度，用于计算细胞存活率。

1.11　罗丹明123外排测试

维拉帕米用作阳性对照。收集对数生长期的A549/DDP细胞，更换为无血清的培养基，以DMSO溶解并稀释浓度至20 μmol/L的**DHP-**（**1–6**）

在体积分数5%的CO_2和37 ℃恒温培养箱中共同培养20 min后，加入5 μmol/L罗丹明123，继续孵育20 min。利用PBS洗涤细胞3次，以流式细胞仪选择488 nm激发光和530 nm发射光，定量测量细胞中积累的罗丹明123荧光信号。

2 结果与讨论

2.1 药物与P-糖蛋白的相互作用

通过Autodock Vina软件分析6种1,4-二氢吡啶衍生物与P-糖蛋白的相互作用，以最低结合能和作用残基位点为依据，评估本文制备的化合物对P-糖蛋白的抑制活性，利用阳性药物维拉帕米的对接结果为对照。**DHP-(1–6)**的P-糖蛋白结合位点分别为 x=27.726，y=37.32，z=94.444；x=28.011，y=37.046，z=93.958；x=27.591，y=37.394，z=95.977；x=27.241，y=37.891，z=95.977；x=27.591，y=37.394，z=94.622；x=27.748，y=37.493，z=94.212，以上结合位点与典型抑制剂维拉帕米的P-糖蛋白结合部位均相符。

图2的研究结果主要展示，化合物**DHP-(1–6)**与P-糖蛋白的最低结合能与结合位点；与维拉帕米的最低结合能(−8.4 kcal/mol)相比，**DHP-2**、**DHP-6**的最低结合能比维拉帕米更低，**DHP-3**与之相当，而**DHP-1**、**DHP-4**、**DHP-5**的结合能略高于维拉帕米。分析P-糖蛋白与本文1,4-二氢吡啶衍生物的结合位点可以发现，二者的结合与疏水氨基酸相关，氨基酸PHE-299、TYR-303、LEU-335、GLY-222、ALA-338为化合物**DHP-(1–6)**的共有结合位点，表明分子与P-糖蛋白结合可能具有相似性。经过甲基丙烯基修饰的化合物**DHP-1**、**DHP-2**、**DHP-3**与GLY-222、ALA-338两种残基存在相互作用，这可能与甲基丙烯基产生的疏水作用力有关；在化合物**DHP-4**和**DHP-5**中，PHE-339，PHE-299在空间上与侧链酰胺键作用。以上结果表明，化合物**DHP-(1–6)**与P-糖蛋白具有潜在的相互作用，且结合能与典型抑制剂维拉帕米处于类似水平，有望抑制P-糖蛋白的转运活性、改善癌细胞的化疗耐药性。

2.2 P-糖蛋白活性抑制分析

进行二氢吡啶的耐药性分析前，需综合评估化合物对癌细胞的内在毒性，本项目主要使用肺癌细胞A549和顺铂耐药的肺癌细胞A549/DDP开展测试。化合物**DHP-(1–6)**对A549、A549/DDP细胞的毒性分析表明[图3(a)]，这类化合物对A549/DDP的毒性略强于A549细胞；**DHP-4**和**DHP-5**对A549和A549/DDP的IC_{50}浓度全部大于80 μmol/L，表明这两种化合物对细胞毒性较低；**DHP-3**对A549/DDP的IC_{50}值为33.62 μmol/L，其

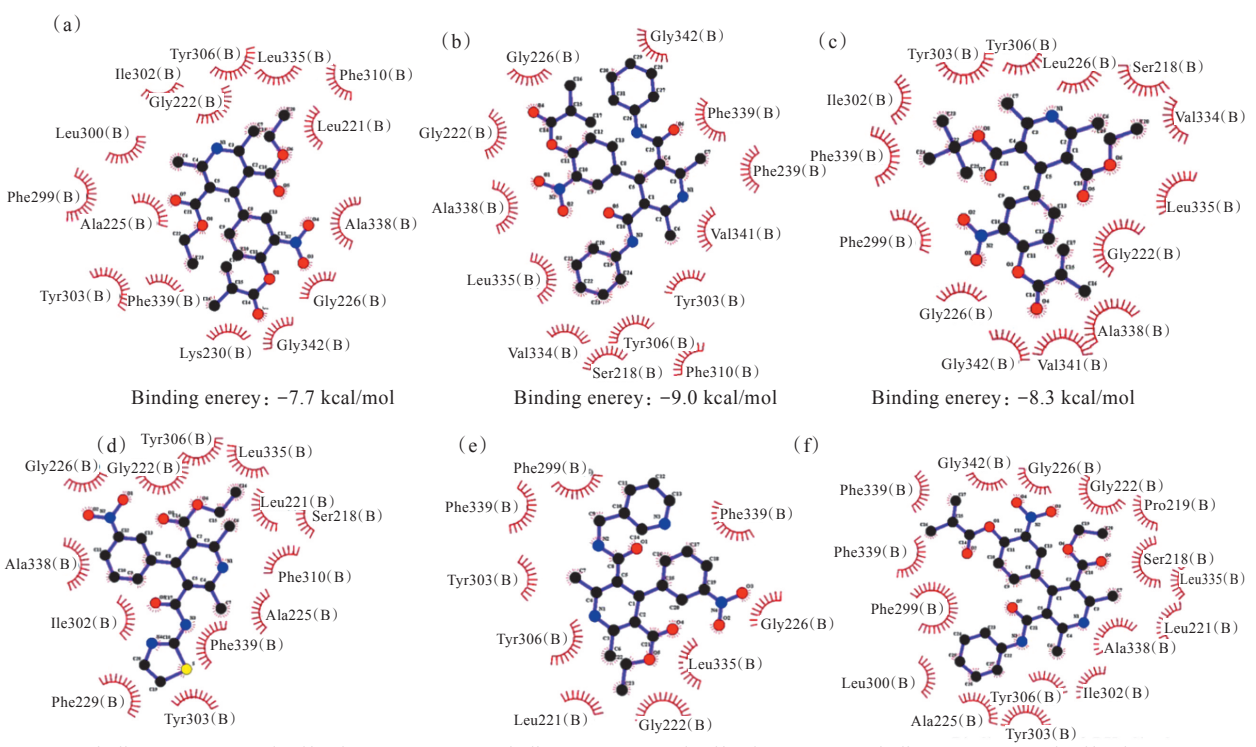


图2 (a) **DHP-1**，(b) **DHP-2**，(c) **DHP-3**，(d) **DHP-4**，(e) **DHP-5**，(f) **DHP-6**与P-糖蛋白的结合

Fig. 2 Binding modes of **DHP** derivatives to P-glycoprotein:
(a) DHP-1, (b) DHP-2, (c) DHP-3, (d) DHP-4, (e) DHP-5, (f) DHP-6

（a）

化合物	IC_{50}/（μmol/L）（M±SD）	
	A549	A549/DDP
DHP-1	64.77±0.79	39.88±2.31
DHP-2	46.80±3.71	37.33±3.18
DHP-3	44.83±8.67	33.62±0.88
DHP-4	>80.00	>80.00
DHP-5	>80.00	>80.00
DHP-6	45.57±4.12	35.16±0.59

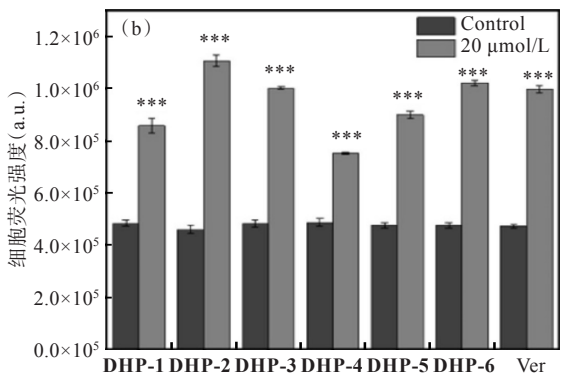


图3　（a）衍生物对肺癌细胞的毒性分析；（b）20 μmol/L化合物介导的罗丹明123外排抑制

Fig. 3　（a）Toxicity analysis of DHP derivatives against lung cancer cells；（b）Inhibition of Rhodamine 123 efflux mediated by 20 μmol/L compounds

细胞内在毒性相对较低。以上化合物在一定浓度范围内，可满足P-糖蛋白抑制的基本需求，有望用于后续的耐药性改善研究。

罗丹明123是一类P-糖蛋白底物，其细胞外排可用于直观评估P-糖蛋白的通道抑制活性。图3（b）为罗丹明蓄积测试分析，以维拉帕米为阳性对照，以仅用罗丹明123处理的细胞为阴性对照；测试结果表明，化合物**DHP-（1–6）**显著增加细胞内罗丹明123的累积，P-糖蛋白抑制后罗丹明123难以排出耐药细胞A549/DDP。**DHP-2**处理组的细胞荧光强度最高，**DHP-3**、**DHP-6**与维拉帕米组的荧光强度相当，约为空白组的2倍。**DHP-1**、**DHP-4**、**DHP-5**细胞组的荧光强度分别是空白组荧光的1.78、1.56、1.87倍，低于维拉帕米。以上分析表明，**DHP-（1–6）**都是有效的P-糖蛋白抑制剂。

2.3　顺铂耐药性的改善

为分析P-糖蛋白抑制对耐药细胞的化疗改善效率，使用10 μmol/L **DHP-（1–6）**与0~80 μmol/L的顺铂进行耐药A549/DDP细胞共孵育。图4所示结果表明，由于加入**DHP-（1–6）**，各实验组的细胞活性都存在不同程度的降低；相比于未加入二氢吡啶衍生物的耐药细胞，顺铂在A549/DDP细胞中的IC_{50}值有明显降低；根据逆转倍数公式RF=$IC_{50(顺铂)}$/$IC_{50(顺铂+二氢吡啶衍生物)}$计算得出化合物**DHP-（1–6）**对A549/DDP细胞的逆转倍数依次为1.26、2.6、1.87、1.24、1.67、2.04倍，逆转倍数最高的是**DHP-2**；其中，**DHP-2**、**DHP-3**、**DHP-6**组的IC_{50}值都低于维拉帕米，表明本文制备的部分化合物具有较好耐药性改善效率。本文开发的新型1，4-二氢吡啶衍生物可通过P-糖蛋白抑制，削弱化疗药物外排、改善耐药细胞的化疗效率。

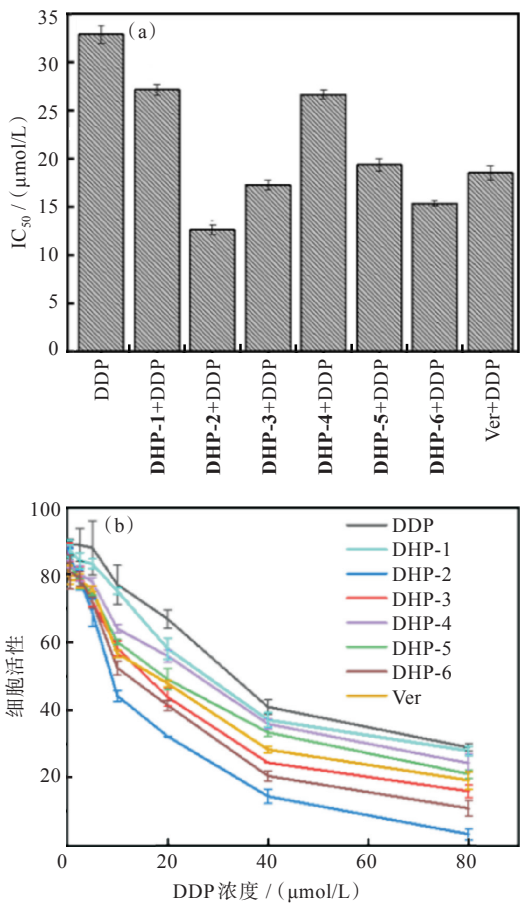


图4　10 μmol/L化合物处理的A549/DDP细胞的顺铂IC_{50}值（a）和毒性分析（b）

Fig. 4　Cisplatin（DDP）IC_{50} values（a）and cytotoxicity analysis（b）in A549/DDP cells treated with 10 μmol/L compounds

3　结　论

本文设计开发一系列新型1，4-二氢吡啶类衍生物**DHP-（1–6）**，通过NMR、HRMS完成化学结构的全面表征。分子对接的结果表明，**DHP-（1–6）**与P-糖蛋白具有潜在相互作用，且结合位点与抑制剂维拉帕米类似。通过细胞内在毒性筛选，分析**DHP-（1–6）**对耐药A549/DDP细胞的IC_{50}普遍高于常规A549细胞，且满足后续生物检测需求。利用流式细胞术，验证**DHP-（1–6）**能有效抑制罗

丹明123外排，且化合物**DHP-2**处理组的荧光强度高于维拉帕米处理组11.4%。基于顺铂与新型1，4-二氢吡啶类衍生物联合给药策略，分析**DHP-(1-6)**可有效改善耐药细胞的顺铂敏感性，其中**DHP-2**、**DHP-3**、**DHP-6**处理组的顺铂IC_{50}值低于维拉帕米处理组，表明该3类化合物具有较好的耐药性改善效率。本文开发的1，4-二氢吡啶衍生物有望改善化疗耐药性，并可能用于癌症化疗的辅助治疗。

参考文献

[1] PATEL A. Benign vs malignant tumors [J]. JAMA Oncology, 2020, 6(9): 1488.

[2] 夏伟康，金竹，周昌林，等. 光敏剂在光动力治疗中的应用研究进展[J]. 武汉工程大学学报，2021，43(2)：131-138.

[3] PLÖNES T, OSEI-AGYEMANG T, KROHN A, et al. Surgical treatment of extrapulmonary oligometastatic non-small cell lung cancer [J]. Indian Journal of Surgery, 2015, 77(2): 216-220.

[4] QI L, HU M. Cancer biotherapy: review and prospect [J]. Clinical and Experimental Medicine, 2024, 24(1): 114.

[5] ZENG F, JU R J, LI X T, et al. Advances in investigations on the mechanism of cancer multidrug resistance and the liposomes-based treatment strategy [J]. Journal of Pharmaceutical Investigation, 2014, 44(7): 493-504.

[6] ZHAO H D, XIE H J, LI J, et al. Research progress on reversing multidrug resistance in tumors by using Chinese medicine [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2018, 24(6): 474-480.

[7] KATHAWALA R J, GUPTA P, ASHBY JR C R, et al. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade [J]. Drug Resistance Updates, 2015, 18: 1-17.

[8] SEELIG A. P-glycoprotein: one mechanism, many tasks and the consequences for pharmacotherapy of cancers [J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 576559.

[9] DAVOOD A, MANSOURI N, RERZA DEHPOUR A, et al. Design, synthesis, and calcium channel antagonist activity of new 1, 4-dihydropyridines containing 4-(5)-chloro-2-ethyl-5-(4)-imidazolyl substituent [J]. Archiv der Pharmazie, 2006, 339(6): 299-304.

[10] BAUMERT C, GÜNTHEL M, KRAWCZYK S, et al. Development of small-molecule P-gp inhibitors of the N-benzyl 1, 4-dihydropyridine type: novel aspects in SAR and bioanalytical evaluation of multidrug resistance (MDR) reversal properties [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013, 21(1): 166-177.

[11] KAMIWATARI M, NAGATA Y, KIKUCHI H, et al. Correlation between reversing of multidrug resistance and inhibiting of [3H] azidopine photolabeling of P-glycoprotein by newly synthesized dihydropyridine analogues in a human cell line [J]. Cancer Research, 1989, 49(12): 3190-3195.

[12] TASAKA S, OHMORI H, GOMI N, et al. Synthesis and structure-activity analysis of novel dihydropyridine derivatives to overcome multidrug resistance [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, 11(2): 275-277.

[13] ZHOU X F, ZHANG L, TSENG E, et al. New 4-aryl-1, 4-diydropyridines and 4-arylpyridines as P-glycoprotein inhibitors [J]. Drug Metabolism and Disposition, 2005, 33(3): 321-328.

本文编辑：张 瑞