

# 米非司酮对人耐药卵巢癌细胞增殖、 凋亡及其对紫杉醇敏感性的影响

吴若冰<sup>1</sup> 程通<sup>2</sup> 张雅丽<sup>2</sup> 侯征恒<sup>2</sup> 温兰玲<sup>3</sup>

1. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361005 ;
2. 厦门大学国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心, 福建 厦门 361005 ;
3. 厦门大学附属中山医院妇产科, 福建 厦门 361004

**[摘要]** 背景与目的: 米非司酮是有效的孕酮受体拮抗剂。研究发现, 米非司酮对体内外卵巢癌细胞均具有生长抑制作用, 但机制尚不清楚。本研究旨在探讨米非司酮对人耐药卵巢癌细胞A2780/T增殖、凋亡及其对紫杉醇敏感性的影响, 为临床应用米非司酮治疗耐药性卵巢癌提供实验依据。方法: 体外培养人卵巢癌耐药细胞A2780/T, 采用CCK-8法检测单用米非司酮及合用紫杉醇时对A2780/T细胞增殖的影响, 分析米非司酮与紫杉醇在抑制耐药卵巢癌细胞增殖中的相互作用。采用流式细胞术分析米非司酮及米非司酮联合紫杉醇对A2780/T细胞凋亡的影响。结果: 实验所选各种浓度(0.625~20 μg/mL)米非司酮对A2780/T和A2780细胞均有一定程度的生长抑制作用, 并呈浓度依赖性。当紫杉醇浓度为1.25或2.5 μg/mL, 合用米非司酮浓度为20、10、5、2.5、1.25或0.625 μg/mL时, 能显著抑制A2780/T细胞的增殖, 并显示两种药物的协同作用( $q > 1.15$ )。当紫杉醇浓度为0.625或5 μg/mL时, 仅表现为两种药物的相加作用( $0.85 < q < 1.15$ )。米非司酮可诱导A2780/T细胞凋亡。当米非司酮浓度为1.25、2.5和5 μg/mL时, 细胞凋亡率分别为(15.50±1.48)%、(26.28±0.76)%和(45.13±0.91)%。当以上3种浓度米非司酮与2.5 μg/mL紫杉醇联合作用时, 显示了两种药物在诱导A2780/T细胞凋亡作用上的协同效应。结论: 米非司酮能够显著抑制人卵巢癌细胞A2780/T和A2780增殖, 诱导A2780/T细胞凋亡, 并能增强A2780/T细胞对紫杉醇的敏感性。

**[关键词]** 米非司酮; 紫杉醇; 卵巢癌; 多药耐药

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2012.02.007

中图分类号: R73-36<sup>+</sup>1; R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3969(2012)02-0114-06

**Effects of mifepristone on the proliferation, apoptosis, and taxol sensitivity of drug-resistant human ovarian cancer cells** WU Ruo-bing, CHENG Tong, ZHANG Ya-li, HOU Wang-heng, WEN Lan-ling (Medical College, Xiamen University, Xiamen Fujian 361004, China)

Correspondence to: WEN Lan-ling E-mail: wenll@126.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Mifepristone is an effective progesterone receptor antagonist. It was reported that mifepristone can inhibit the growth of ovarian carcinoma cells either *in vitro* or *in vivo*, but the exact mechanism is unknown. The purpose of this study was to investigate the effect of mifepristone on the proliferation, apoptosis, and taxol sensitivity of taxol-resistant human ovarian cancer cells, and to give experimental basis for treating refractory ovarian cancer with mifepristone. **Methods:** Taxol-resistant human ovarian cancer cell line A2780/T cells were cultured *in vitro*, and the CCK-8 assay was used to examine the antiproliferative effect of mifepristone with or without taxol on A2780/T cells. The cooperative effects between mifepristone and taxol in inhibiting the growth of A2780/T cells were analyzed. Flow cytometry (FCM) was used to examine the effects of mifepristone with or without taxol on the apoptosis. **Results:** Mifepristone produced concentration-dependent antiproliferative effect on A2780/T cells at all experimental concentrations (0.625–20 μg/mL). Enhanced antiproliferative effects were found when A2780/T cells were cultured with mifepristone at 20, 10, 5, 2.5, 1.25 and 0.625 μg/mL combined with 1.25 or 2.50 μg/mL taxol ( $q > 1.15$ ). Only additive effects were found when the cells were cultured with mifepristone and 0.625 or 5 μg/mL taxol ( $0.85 < q < 1.15$ ). Mifepristone induced apoptosis in A2780/T cells. The apoptosis rates were (15.50±1.48)%,

(26.28±0.76)% and (45.13±0.91)%, when the cells were cultured with mifepristone at 1.25, 2.5 and 5 μg/mL, respectively. Synergic effect of mifepristone (at 5, 2.5, 1.25 μg/mL) combined with 2.5 μg/mL taxol was found in inducing A2780/T cells apoptosis. **Conclusion:** Mifepristone can inhibit the growth of taxol-resistant human ovarian cancer cells, induce apoptosis, and enhance its taxol sensitivity.

[Key words] Mifepristone; Taxol; Ovarian cancer; Multidrug resistance

紫杉醇是治疗卵巢癌的一线药物, 肿瘤细胞对其产生多药耐药(multidrug resistance)是化疗失败的重要原因之一。有研究发现米非司酮对体外培养的胃癌耐药细胞有生长抑制作用<sup>[1]</sup>。临床上对顺铂耐药的卵巢癌患者采用口服米非司酮治疗也有一定疗效<sup>[2]</sup>。但是米非司酮对人卵巢癌紫杉醇耐药细胞增殖、凋亡及紫杉醇敏感性的影响, 国内外尚鲜见相关报道。为此, 我们体外培养人卵巢上皮癌耐药细胞A2780/T和敏感细胞A2780, 采用CCK-8法检测单用米非司酮及联合紫杉醇对人卵巢上皮癌耐药细胞A2780/T的增殖抑制作用, 同时应用流式细胞术(flow cytometry, FCM)分析米非司酮及米非司酮联合紫杉醇对A2780/T细胞凋亡的影响及其可能的协同作用。本研究旨在为米非司酮作为多药耐药逆转剂用于卵巢癌的化疗提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

人卵巢上皮癌细胞A2780购自武汉细胞典藏中心。人卵巢上皮癌紫杉醇耐药细胞A2780/T购自南京凯基生物公司, 该细胞对紫杉醇、多柔比星耐受。上述细胞用含10%胎牛血清的RPMI-1640完全培养基培养于37℃、CO<sub>2</sub>体积分数为5%的培养箱中。米非司酮原粉(RU486)由北京紫竹药业有限公司提供, 用无水乙醇溶解, 配成10 mg/mL浓度, 置-20℃保存, 使用时以RPMI-1640完全培养基稀释至所需浓度, 使无水乙醇终浓度<1% (V/V)。RPMI-1640培养基购自Gibco公司, Cell Counting Kit-8试剂购自碧云天公司, 罗丹明-123试剂购自南京凯基公司, Annexin-V-FLUOS Staining Kit购自Roche公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 米非司酮和紫杉醇对A2780/T和A2780细胞增殖的影响

用0.25%胰蛋白酶消化、收集处于对数生长期的A2780/T和A2780细胞, 调整细胞密度为

$4 \times 10^4$ /mL, 以每孔200 μL接种于一次性96孔培养板, 置37℃、CO<sub>2</sub>体积分数为5%的培养箱中, 24 h细胞贴壁后弃去培养液, 紫杉醇组每孔加入含不同浓度紫杉醇的RPMI-1640完全培养基200 μL, 使紫杉醇终浓度分别为0.625、1.25、2.5、5、10和20 μg/mL, 每一浓度设6个复孔, 同时设无药对照组6孔。米非司酮组浓度同上, 然后置37℃、CO<sub>2</sub>体积分数为5%的培养箱中继续培养, 于加药第3天取出培养板, 每孔加入20 μL CCK-8试剂继续温育3 h后, 取100 μL培养液, 用全自动酶标仪检测波长在480 nm时的D值。按以下公式计算细胞增殖抑制率: 抑制率=( $D_{\text{无药对照组}} - D_{\text{实验组}}$ )/ $D_{\text{无药对照组}}$ 。

#### 1.2.2 米非司酮联合紫杉醇对A2780/T细胞增殖的影响

方法基本同前。紫杉醇设置4个浓度(0.625、1.25、2.5和5 μg/mL); 米非司酮选6个浓度(0.625、1.25、2.5、5、10和20 μg/mL), 单药或双药合用共35种组合, 按紫杉醇浓度分别在4个96孔培养板上进行实验, 每板均设无药对照组。每一种组合设6个复孔, 每孔总液量仍为200 μL, 加药第3天进行CCK-8法检测细胞增殖抑制率。取6个复孔的均值为最终结果。用以下公式计算两药的相互作用<sup>[3]</sup>:  $q = E(AB) / [EA + (1 - EA) \times EB]$ , 其中E(AB)为两药合用的抑制率, EA和EB为各药单用的抑制率。

#### 1.2.3 米非司酮及米非司酮联合紫杉醇对A2780/T细胞凋亡的影响

按前述方法收集处于对数生长期的卵巢癌细胞, 调整细胞密度为 $2.5 \times 10^5$ /mL, 以每孔1 mL接种于一次性24孔培养板, 置37℃、CO<sub>2</sub>体积分数为5%的培养箱培养, 次日细胞贴壁后弃去培养液, 紫杉醇终浓度为2.5 μg/mL, 米非司酮选择3种浓度(1.25、2.5和5 μg/mL), 每一处理组设6个复孔, 同时设无药和单药对照, 处理后24 h收集细胞。遵照Annexin-V-FLUOS Staining Kit试剂盒说明书操作, 然后上流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

### 1.3 统计学处理

用GraphPad Prism 5软件对数据进行统计分析和制图。两药合用的抑制率及相互作用分别用%和 $q$ 值表示。其余数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。独立两组间比较用 $t$ 检验, 两药合用对A2780/T细胞的耐药逆转作用应用双因素方差分析, 单一用药的多组间比较用单因素方差分析。0.85  $q$  1.15表示两药作用相加,  $q > 1.15$ 表示两药作用协同,  $q < 0.85$ 表示两药相互拮抗。

## 2 结 果

### 2.1 紫杉醇对A2780/T和A2780细胞增殖的影响

紫杉醇血浆峰值浓度(PPC)均在2.5  $\mu\text{g/mL}$ 以内(图1), 与无药物对照组相比, 紫杉醇对卵巢癌耐药细胞A2780/T并无明显的增殖抑制作用, 当浓度达2倍PPC以上时, 紫杉醇对A2780/T细胞生长的抑制作用较无药和低浓度组明显增强( $P < 0.05$ ), 20  $\mu\text{g/mL}$ 时抑制率达60%以上。在紫杉醇浓度为0.625  $\mu\text{g/mL}$ 时, 对卵巢癌细胞A2780就有增殖抑制作用, 当浓度为2.5  $\mu\text{g/mL}$ 以内时, 其抑制作用较A2780/T细胞明显增强( $P < 0.05$ )。

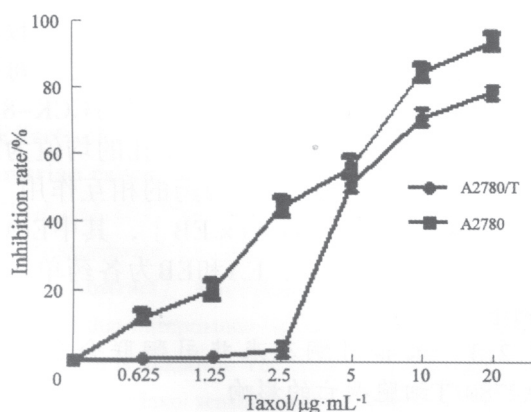


图1 紫杉醇抑制人卵巢癌细胞系A2780/T和A2780增殖的剂量效应曲线

Fig. 1 Dose-response curve for A2780/T and A2780 cell lines treated with taxol at 0.625-20  $\mu\text{g/mL}$

### 2.2 米非司酮对A2780/T和A2780细胞增殖的影响

与无药物对照组相比, 各浓度(0.625~20  $\mu\text{g/mL}$ )的米非司酮对于A2780/T和A2780细

胞均有不同程度的增殖抑制作用, 并呈浓度依赖性( $P < 0.05$ )。并且各浓度的米非司酮对两种细胞具有等同的增殖抑制作用( $P > 0.05$ )。当米非司酮浓度达10  $\mu\text{g/mL}$ 以上时, 抑制作用呈现明显上升趋势。

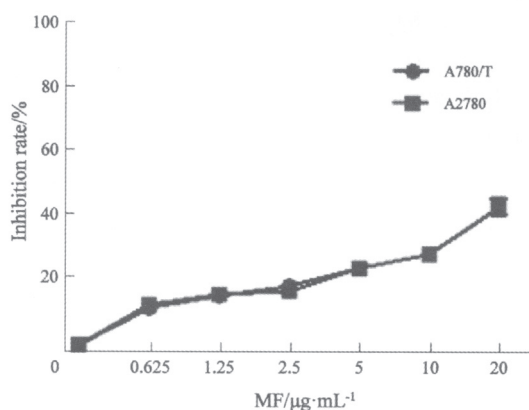


图2 米非司酮抑制人卵巢癌细胞系A2780/T和A2780增殖的剂量效应曲线

Fig. 2 Dose-response curve for A2780/T and A2780 cell lines treated with mifepristone (MF) at 0.625-20  $\mu\text{g/mL}$

### 2.3 米非司酮联用紫杉醇对A2780/T细胞增殖的影响

当紫杉醇浓度为1.25和2.5  $\mu\text{g/mL}$ 时, 联用不同浓度的米非司酮(20、10、5、2.5、1.25和0.625  $\mu\text{g/mL}$ )能显著抑制A2780/T细胞的增殖, 显示两种药物具有协同作用( $q > 1.15$ )。但当紫杉醇浓度为0.625和5  $\mu\text{g/mL}$ 时, 仅表现为两种药物的相加作用( $0.85 < q < 1.15$ )。在同一紫杉醇浓度下, 两药合用时的增殖抑制率随米非司酮浓度升高而上升, 但协同作用的大小与米非司酮浓度的关系不明显(表1、2)。

### 2.4 米非司酮及米非司酮联合紫杉醇对A2780/T细胞凋亡的影响

本实验选取加药24 h后于荧光显微镜下检测细胞凋亡状态(图3、4)。单用米非司酮1.25、2.5和5  $\mu\text{g/mL}$ 也可诱导A2780/T细胞凋亡, 其细胞凋亡率分别为(15.50  $\pm$  1.48)%、(26.28  $\pm$  0.76)%、(45.13  $\pm$  0.91)%。当以上3种浓度米非司酮与2.5  $\mu\text{g/mL}$ 紫杉醇联合应用时, 这一作用得到加强( $P < 0.05$ , 图5, 表3), 显示两种药物在诱导A2780/T细胞凋亡作用上的协同效应。



表 1 不同浓度米非司酮和紫杉醇合用对A2780/T细胞增殖的抑制率

Tab. 1 Antiproliferation effect of taxol plus mifepristone on A2780/T cells

Taxol/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	Inhibition rate under different mifepristone concentration/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$						
	0	0.625	1.25	2.5	5	10	20
0	0	11.16 $\pm$ 1.56	15.55 $\pm$ 1.02	17.67 $\pm$ 1.17	22.63 $\pm$ 1.60	26.58 $\pm$ 1.14	43.13 $\pm$ 1.47
0.625	0.51 $\pm$ 0.12	17.11 $\pm$ 0.45	19.61 $\pm$ 0.40	22.98 $\pm$ 0.57	26.67 $\pm$ 0.42	35.04 $\pm$ 0.60	45.95 $\pm$ 1.04
1.25	0.78 $\pm$ 0.09	18.80 $\pm$ 0.71	22.74 $\pm$ 0.83	25.95 $\pm$ 0.49	36.54 $\pm$ 0.71	38.83 $\pm$ 0.55	54.41 $\pm$ 0.82
2.5	1.89 $\pm$ 0.43	24.93 $\pm$ 0.69	26.83 $\pm$ 0.73	30.88 $\pm$ 1.01	40.70 $\pm$ 0.62	43.56 $\pm$ 0.58	54.26 $\pm$ 0.16
5	51.59 $\pm$ 0.85	52.68 $\pm$ 0.65	54.00 $\pm$ 0.77	56.14 $\pm$ 0.72	57.27 $\pm$ 0.55	59.44 $\pm$ 1.52	63.33 $\pm$ 2.90

表 2 米非司酮和紫杉醇在抑制A2780/T细胞增殖中的相互作用(q值)

Tab. 2 Co-operative effect (q value) of taxol and mifepristone on inhibition of the proliferation of A2780/T cells

Taxol/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	q value under different mifepristone concentration/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$					
	0.625	1.25	2.5	5	10	20
0.625	1.071	1.034	1.142	1.083	1.073	1.052
1.25	1.177	1.153	1.285	1.477	1.412	1.163
2.5	1.434	1.313	1.501	2.002	1.516	1.194
5.0	0.886	0.901	0.927	0.903	0.926	0.851

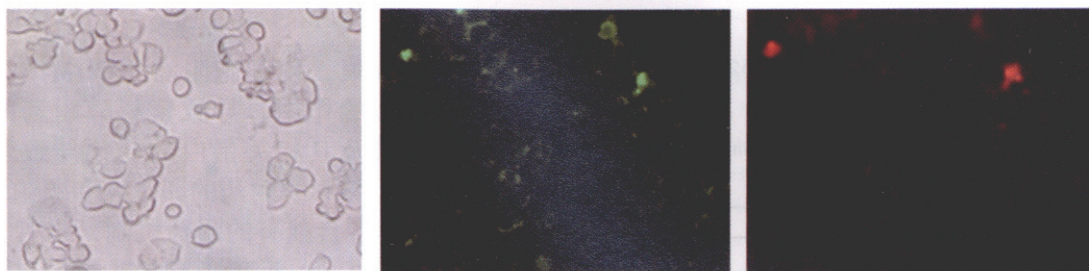


图 3 加药24 h同一视野下的细胞状态

Fig. 3 The state of A2780/T cells treated with mifepristone and taxol for 24 h

( $\times 10$ )

A: Cells in normal light; B: Apoptotic cells; C: Necrotic cells.



图 4 加药48 h同一视野下的细胞状态

Fig. 4 The state of A2780/T cells treated with mifepristone and taxol for 48 h

( $\times 10$ )

A: Cells in normal light; B: Apoptotic cells; C: Necrotic cells.

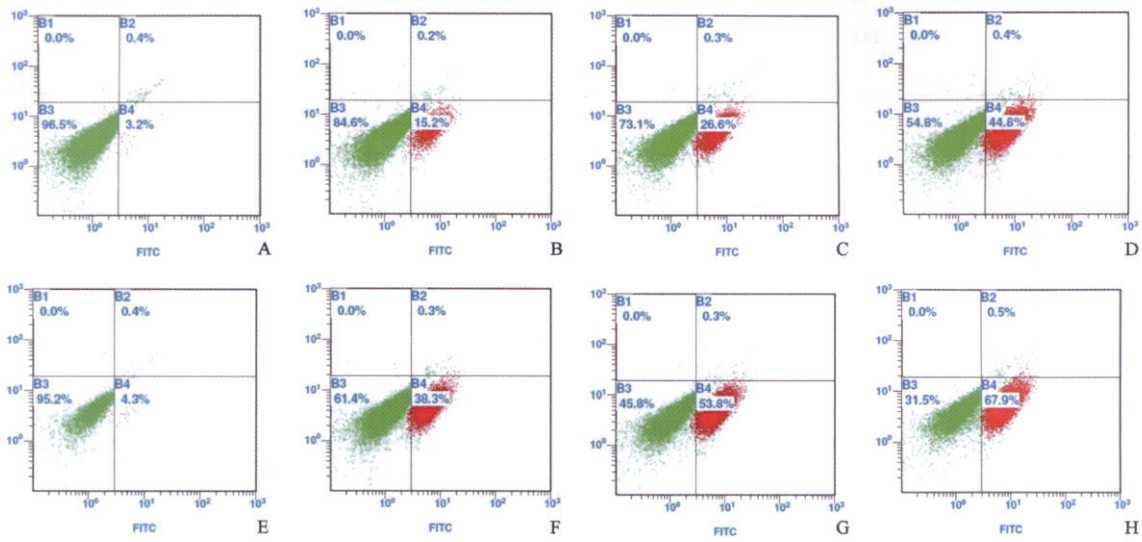


图5 FCM法检测A2780/T细胞凋亡

Fig. 5 Apoptosis of A2780/T cells by flow cytometry

A: A2780/T; B: A2780/T+1.25 μg/mL mifepristone; C: A2780/T+2.5 μg/mL mifepristone; D: A2780/T+5 μg/mL mifepristone; E: A2780/T+2.5 μg/mL taxol; F: A2780/T+2.5 μg/mL taxol+1.25 μg/mL mifepristone; G: A2780/T+2.5 μg/mL taxol+2.5 μg/mL mifepristone; H: A2780/T+2.5 μg/mL taxol+5 μg/mL mifepristone.

表3 米非司酮及米非司酮联合紫杉醇对A2780/T细胞凋亡的影响

Tab. 3 Effect of mifepristone with or without taxol on apoptosis of A2780/T cells

Group	Apoptosis/%
A2780/T	3.17±0.47
Mifepristone 1.25 μg/mL	15.50±1.48
Mifepristone 2.5 μg/mL	26.28±0.76
Mifepristone 5 μg/mL	45.13±0.91
Mifepristone 1.25 μg/mL+Taxol 2.5 μg/mL	38.87±0.93
Mifepristone 2.5 μg/mL+Taxol 2.5 μg/mL	54.35±1.48
Mifepristone 5 μg/mL+Taxol 2.5 μg/mL	76.50±1.34
Taxol 2.5 μg/mL	4.98±0.71

### 3 讨 论

以紫杉醇为主的联合化疗方案在卵巢癌治疗中取得了较好效果,但也出现了对紫杉醇等多种化疗药物的耐药问题,使化疗失效和肿瘤复发率升高。为此寻找更为有效的化疗药物和方案、预防和逆转肿瘤多药耐药性是当前亟待解决的问题。

米非司酮是一种孕激素和糖皮质激素受体拮抗剂,临床上主要用于终止早孕、紧急避孕和引产等<sup>[7-8]</sup>。近年来的研究表明,米非司酮对紫杉醇、顺铂耐药的卵巢癌、胃癌具有紫杉醇选择性抑制和耐药逆转作用<sup>[1,4-5]</sup>。

紫杉醇以细胞内微管蛋白为作用靶点,抑

制微管解聚,使细胞阻滞于G<sub>2</sub>/M期,发挥抗有丝分裂的作用。导致紫杉醇耐药的机制主要为微管及其相关蛋白的变化导致紫杉醇耐药<sup>[9-10]</sup>。紫杉醇耐药的卵巢癌和顺铂耐药的卵巢癌有其各自独有的耐药机制,也有其相似的多药耐药机制。近年来对米非司酮逆转顺铂耐药卵巢癌的多药耐药性的研究结果,提示米非司酮联合紫杉醇来逆转紫杉醇耐药卵巢癌的多药耐药性是有一定治疗基础的。米非司酮抗肿瘤作用的机制也尚不清楚,可能与其诱导细胞凋亡、改变细胞周期动力学等有关<sup>[11]</sup>。

Freeburg等<sup>[6]</sup>对米非司酮抑制卵巢上皮癌细胞增殖进行了相关研究,发现对于卵巢癌亲本细胞A2780和顺铂耐药细胞A2780/CP70,米非司酮均表现出剂量依赖性的生长抑制效应。本实验采用对紫杉醇敏感的A2780和对紫杉醇耐药的A2780/T卵巢癌细胞为研究对象,检测了0.625、1.25、2.5、5、10和20 μg/mL共6个浓度米非司酮对A2780和A2780/T细胞增殖的抑制作用,结果显示,6个浓度的米非司酮对于两种细胞均有不同程度的增殖抑制作用,随浓度升高抑制作用也增强。当米非司酮浓度达10 μg/mL以上时,抑制作用呈急剧上升趋势,几乎能够全部抑制癌细胞的增殖。

临床应用米非司酮作为抗肿瘤药物剂量多在100~200 mg/d,能达到的PPC为

1.25~2.5  $\mu\text{g/mL}$ 。本实验中1.25和2.5  $\mu\text{g/mL}$ 米非司酮对A2780细胞的增殖抑制率分别达(15.72 $\pm$ 0.81)%和(17.14 $\pm$ 0.72)%，提示临床所用米非司酮剂量在体内发挥一定的抗肿瘤活性，可以作为卵巢癌辅助治疗的候选方法。1.25和2.5  $\mu\text{g/mL}$ 米非司酮对A2780/T细胞的增殖抑制率分别达(15.72 $\pm$ 0.96)%和(18.30 $\pm$ 0.58)%，提示米非司酮对紫杉醇耐药性卵巢癌仍有疗效，具有一定的临床应用价值。

米非司酮除了本身的抗肿瘤活性外，尚可在一定程度上逆转卵巢癌紫杉醇耐药细胞的多药耐药性，起到化疗增敏作用<sup>[5]</sup>。本实验应用CCK-8法检测了米非司酮合用紫杉醇时对耐药卵巢癌A2780/T细胞增殖的影响，结果发现，当紫杉醇浓度为1.25和2.5  $\mu\text{g/mL}$ 时，合用不同浓度的米非司酮(20、10、5、2.5、1.25和0.625  $\mu\text{g/mL}$ )能显著抑制A2780/T细胞的增殖( $P<0.05$ )，并显示两种药物的协同作用( $q>1.15$ )。但当紫杉醇浓度为0.625和5  $\mu\text{g/mL}$ 时，仅表现为两种药物的相加作用(0.85 $<q<1.15$ )。

以上的结果提示，对于耐受浓度的紫杉醇加用米非司酮能够发挥两药的协同效应，起到类似化疗增敏的作用。但对于尚能有效杀伤肿瘤细胞的紫杉醇浓度两药并不能发挥明显的协同作用，因而临床上应用紫杉醇配伍米非司酮作为肿瘤治疗时，对于紫杉醇敏感、接受大剂量(紫杉醇浓度 5  $\mu\text{g/mL}$ )、小剂量(0.625  $\mu\text{g/mL}$ )化疗的患者并无多大价值，而主要适用于对紫杉醇等化疗药物耐药的病例，且应在机体耐受的剂量范位内尽可能提高紫杉醇和米非司酮的剂量，以充分发挥米非司酮和紫杉醇自身的抗肿瘤效应，并利用两药的协同效应以提高抗肿瘤效果。

本研究采用流式细胞术观察不同浓度的米非司酮联合紫杉醇对A2780/T细胞凋亡率的影响，与对照组和紫杉醇组比较，3种浓度米非司酮、3种浓度米非司酮加紫杉醇组细胞凋亡率差异有统计学意义，且随着米非司酮浓度的升高，细胞凋亡率显著上升，当3种浓度米非司酮与2.5  $\mu\text{g/mL}$ 紫杉醇联合应用时，这一作

用得到加强，说明米非司酮的增敏作用与促进卵巢癌细胞凋亡有关。

综上所述，米非司酮具有抗肿瘤作用，单独作用时，对A2780和A2780/T具有增殖抑制作用。米非司酮对A2780/T呈现浓度依赖性的增殖抑制、诱导凋亡作用，并能与紫杉醇发挥协同或相加效应。米非司酮更全面逆转耐药作用机制及其与紫杉醇的最佳搭配方式有待进一步研究。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] LI D Q, WANG Z B, BAI J, et al. Reversal of multidrug resistance in drug-resistant human gastric cancer cell line SGC7901/VCR by antiprogesterin drug mifepristone [ J ] . World J Gastroenterol, 2004, 10(12): 1722-1725.
- [ 2 ] ROCERETO T F, SAUL H M, AIKINS J R, et al. Phase study of mifepristone (ru486) in refractory ovarian cancer [ J ] . Gynecol Oncol, 2000, 77(3): 429-432.
- [ 3 ] 吴裕丹, 陈燕, 陈文娟, 等. -干扰素对姜黄素抑制HL-60细胞增殖的影响 [ J ] . 癌症, 1999, 18(6): 635-638.
- [ 4 ] GOYENECHE A A, CARON R W, TELLERIA C M. Mifepristone inhibits ovarian cancer cell growth in vitro and in vivo [ J ] . Clin Cancer Res, 2007, 13(11): 3370-3379.
- [ 5 ] ELIZABETH M FREEBURG, ALICIA A GOYENECHE, ERIN E SEIDEL, et al. Resistance to cisplatin does not affect sensitivity of human ovarian cancer cell lines to mifepristone cytotoxicity [ J ] . Cancer Cell Int, 2009, 9: 4.
- [ 6 ] FREEBURG E M, GOYENECHE A A, TELLERIA C M. Mifepristone abrogates repopulation of ovarian cancer cells in between courses of cisplatin treatment [ J ] . Int J Oncol, 2009, 34(3): 743-755.
- [ 7 ] MAHAJAN D K, LONDON S N. Mifepristone (RU486): a review [ J ] . Fertil Steril, 1997, 68(6): 967-976.
- [ 8 ] BASU R, GUNDLACH T, TASKER M. Mifepristone and misoprostol for medical termination of pregnancy: the effectiveness of a flexible regimen [ J ] . J Fam Plann Reprod Health Care, 2003, 29(3): 139-141.
- [ 9 ] OHISHI Y, ODA Y, BASSKI Y, et al. Expression of beta-tubulin isotypes in human primary ovarian carcinoma [ J ] . Gynecol Oncol, 2007, 105(3): 586.
- [ 10 ] SAVE P, REIMAN T, LAI R, et al. Class beta-tubulin is a marker of paclitaxel resistance in carcinomas of unknown primary site [ J ] . Cancer Chemother Pharmacol, 2007, 60(1): 27-34.
- [ 11 ] LIN V C, AW S E, NG E H, et al. Demonstration of mixed properties of RU486 in progesterone receptor (PR)-transfected MDA-MB-231 cells: a model for studying the functions of progesterone analogues [ J ] . Br J Cancer, 2001, 85(12): 1978-1986.

(收稿日期: 2011-10-08 修回日期: 2012-02-11)