

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.02.007

小白菊内酯体内杀伤小鼠乳腺癌肿瘤干细胞

王欣荣¹, 田连芳¹, 孙春秀¹, 李月红², 张海谱³, 李书君¹, 刘丽华⁴, 单保恩⁵(1. 邢台市人民医院 检验科, 河北 邢台 054001; 2. 邢台医学高等专科学校 内科学教研室, 河北 邢台 054001; 3. 白求恩国际和平医院 检验实验中心, 河北 石家庄 050082; 4. 河北医科大学 第四医院 临床生物细胞科, 河北 石家庄 050011; 5. 河北医科大学 第四医院 科研中心, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:**探讨小白菊内酯(parthenolide, PTL)对小鼠乳腺癌肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的杀伤作用,为临床应用PTL治疗乳腺癌提供实验依据。**方法:**采用5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)化疗法制备富含CSC的小鼠4T1细胞乳腺癌模型,随机分为对照组、5-FU组、PTL组。4周后脱颈处死小鼠,检测各组小鼠肿瘤的体积和重量,流式细胞术检测小鼠肿瘤组织中CD44⁺CD24^{-low}细胞比例,Hoechst33342染色法检测侧群(side population, SP)细胞的比例,免疫组化法检测CD55和乙醛脱氢酶1(aldehyde dehydrogenase1, ALDH1)蛋白的表达,倒置显微镜观察乳腺癌细胞微球体的形成。**结果:**成功制备富含CSC的小鼠乳腺癌细胞移植瘤模型,PTL可下调小鼠肿瘤组织中CD44⁺CD24^{-low}细胞的比例[(42.5±3.7)% vs (68.7±3.2)%, $P < 0.05$],有效降低荷瘤小鼠肿瘤组织中SP细胞的比例[(39.2±1.8)% vs (61.3±2.6)%, $P < 0.05$],下调小鼠移植瘤组织中CD55和ALDH1蛋白的表达[(18.9±1.5)% vs (30.1±1.3)%, (8.1±2.3)% vs (18.0±1.4)%; 均 $P < 0.05$],抑制小鼠肿瘤细胞在无血清培养条件下形成微球体,并可抑制小鼠移植瘤的体积和重量[(0.625±0.159)cm³ vs (1.715±0.184)cm³, (1.467±0.373)g vs (3.367±0.398)g; 均 $P < 0.05$]。**结论:**PTL在荷瘤小鼠体内可以明显降低肿瘤组织CSC含量,提示PTL可用来靶向杀伤乳腺癌CSC。

[关键词] 乳腺癌;小白菊内酯;肿瘤干细胞

[中图分类号] R737.9; R730.5; Q279

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2013)02-0172-05

Cytotoxicity effect of parthenolide on cancer stem cells in mouse breast cancer stem cells *in vivo*

Wang Xinrong¹, Tian Lianfang¹, Sun Chunxiu¹, Li Yuehong², Zhang Haipu³, Li Shujun¹, Liu Lihua⁴, Shan Baoen⁵(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Xingtai, Xingtai 054001, Hebei, China; 2. Department of Internal Medicine, Xingtai Medical College, Xingtai 054001, Hebei, China; 3. Laboratory Center, Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082, Hebei, China; 4. Department of Clinical Bio-cell, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China; 5. Research Center, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the effects of parthenolide (PTL) on cancer stem cells (CSCs) of mouse breast cancer *in vivo*, providing an experimental basis for the clinical treatment of breast cancer with PTL. **Methods:** The mouse breast cancer model which enriching for 4T1 breast cancer CSCs was established by chemotherapeutic drug 5-fluorouracil (5-FU). Tumor-bearing mice were randomly divided into three groups, a control group, a 5-FU group and a PTL group. Four weeks later, the mice were sacrificed. The mouse tumor volume and weight were measured. Flow cytometry (FCM) was used to measure the proportion of CD44⁺CD24^{-low} cells in different tumor tissues; Hoechst 33342 staining was used to measure the proportion of SP (side population) cells; and the expressions of ALDH1 (aldehyde dehydrogenase1) and CD55 proteins were detected by immunohistochemistry. The formation of mammosphere was observed under an inverted

[基金项目] 河北省自然科学基金资助项目(No. H2012206135);邢台市科技计划资助项目(No. 2012ZC085)。Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2012206135), and the Science and Technology Research Program of Xingtai City (No. 2012ZC085)

[作者简介] 王欣荣(1971-),女,河北省邢台市人,硕士,主要从事肿瘤干细胞方面的研究, E-mail: xinrongwang2009@yahoo.cn

[通信作者] 单保恩(Shan Baoen, corresponding author), E-mail: baoenshan@yahoo.com.cn

microscope. **Results:** The mouse breast cancer transplanted model enriching for 4T1 breast cancer CSCs was successfully prepared. PTL could significantly reduce the proportion of $CD44^+ CD24^{-/low}$ cells in the mouse transplanted tumor tissues ($[42.5 \pm 3.7]\%$ vs $[68.7 \pm 3.2]\%$, $P < 0.05$), decrease the percentage of the SP cells in mouse transplanted tumor tissues ($[39.2 \pm 1.8]\%$ vs $[61.3 \pm 2.6]\%$, $P < 0.05$), and inhibit the expressions of CD55 and ALDH1 proteins in the mouse tumor tissues ($[18.9 \pm 1.5]\%$ vs $[30.1 \pm 1.3]\%$, $[8.1 \pm 2.3]\%$ vs $[18.0 \pm 1.4]\%$; all $P < 0.05$). PTL inhibited the formation of mammosphere generated from the mouse tumor 4T1 cells culturing in serum-free medium and the growth of the mouse transplanted tumor ($[0.625 \pm 0.159] \text{ cm}^3$ vs $[1.715 \pm 0.184] \text{ cm}^3$, $[1.467 \pm 0.373] \text{ g}$ vs $[3.367 \pm 0.398] \text{ g}$; $P < 0.05$). **Conclusion:** PTL can significantly reduce the CSC contents in mouse tumor tissues *in vivo*, which suggests that PTL could be used to target the breast cancer CSC.

[**Key words**] breast cancer; parthenolide; cancer stem cell

[Chin J Cancer Biother, 2013, 20(2): 172-176]

肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)理论对于理解肿瘤的形成、发展及转移有重要意义,也为肿瘤的治疗提供了新的思路^[1]。靶向杀伤 CSC 从而彻底治愈恶性肿瘤,是当前肿瘤研究的新方向^[2-3]。研究^[4-5]证明, CSC 对化疗和放疗及某些分子靶向药物治疗具有抵抗性。干细胞微环境(niche)的研究为靶向杀伤 CSC 提供了全新的途径^[6-8],应用氧化应激药物提高 CSC 胞内活性氧水平有可能使 CSC 向非干细胞转化,从而被化疗药物杀伤。小白菊内酯(parthenolide, PTL)是一种倍半萜内酯,为中药龙甘菊的主要成分,可抑制肿瘤细胞 DNA 合成、增殖和 NF- κ B 的激活,增加细胞内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)^[9-11]。有研究^[12-13]证实, PTL 可以提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,还可以靶向杀伤白血病干细胞,但 PTL 对实体瘤 CSC 的影响未见报道。本课题组前期利用化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)和荷瘤小鼠体内传代富集了小鼠乳腺癌细胞 4T1 中的 CSC 样细胞^[14],本研究进一步探讨 PTL 对小鼠乳腺癌 CSC 的杀伤作用。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料

实验用 5 周龄 BALB/c 雌性小鼠 18 只,体质量 20 ~ 25g,购自河北医科大学实验动物中心(实验动物合格证号为 No. 905012、No. 906216、No. 906607、No. 908157)。5-FU 购自天津金耀氨基酸有限公司,大鼠抗小鼠或人 CD44-PE 多克隆抗体、大鼠抗小鼠 CD24-FITC 单克隆抗体以及兔抗小鼠或大鼠 CD55 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz 公司,兔抗小鼠或大鼠乙醛脱氢酶 1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)单克隆抗体购自美国 Abcam 公司, Hoechst33342 染液、小白菊内酯购自美国 Sigma 公司, DMEM/F12 培养基购自 Hyclone 公司,上皮细胞

生长因子(epidermal growth factor, EGF)和碱性成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor-basic, bFGF)购自 Peprotech 公司, B27 无血清培养基添加剂(B27 supplement)购自 Invitrogen 公司,胰岛素购自万邦医药公司。

1.2 PTL 杀伤小鼠肿瘤乳腺癌 CSC 的动物实验

雌性 BALB/c 小鼠共 18 只,随机分为 3 组,分别为空白对照组、5-FU 组、PTL 组。利用小鼠乳腺癌细胞株 4T1 建立小鼠乳腺癌模型,以一定剂量 5-FU 作用 4 周,处死小鼠并取肿瘤组织制成细胞悬液接种小鼠制作下一代小鼠模型,给予 5-FU 作用及再次传代方法同上,共传 4 代^[14],无菌手术取 5-FU 作用形成的第 3 代小鼠肿瘤。将肿瘤组织以组织研磨器研磨制成细胞悬液,200 目滤网滤过, PBS 液洗涤 2 次,锥虫蓝染色并计数, PBS 调整活细胞浓度为 $7.5 \times 10^6/\text{ml}$ 。用碘伏消毒小鼠右肩胛部, 1 ml 注射器吸取 0.2 ml 细胞悬液接种于皮下。24 h 后,对照组小鼠给予生理盐水 0.4 ml(腹腔、肩胛部肿瘤细胞接种部位各 0.2 ml); 5-FU 组小鼠给予 0.2 mg/ml 的 5-FU 0.4 ml; PTL 组小鼠给予 1 mg/ml 的 PTL 0.4 ml。用药时间为每天一次,共用 7 d, 7d 后改为一周一次。4 周后脱颈处死小鼠,测量并计算各组小鼠肿瘤的体积和重量;无菌条件下取小鼠肿瘤并将肿瘤组织分为 3 份,一份以组织研磨器研磨制成细胞悬液,用于流式细胞术检测 $CD44^+ CD24^{-/low}$ 细胞比例, Hoechst33342 染色荧光显微镜下检测侧群(side population, SP)细胞比例,一份以中性甲醛固定进行免疫组化检测,一份以无血清 DMEM/F12 培养观察 PTL 对微球体形成的影响。

1.3 流式细胞术检测肿瘤组织中 $CD44^+ CD24^{-/low}$ 细胞的比例

小鼠肿瘤组织标本以组织研磨器研磨,低速离心去除细胞碎片,400 目滤网滤过,以 PBS 调整细胞

密度为每管 $1 \times 10^4 / \mu\text{l}$, 实验组加入抗 CD44-PE 抗体 $10 \mu\text{l}$ 和抗 CD24-FITC 抗体 $5 \mu\text{l}$, 对照组加入同剂量的同型对照抗体, 常温避光温育, 24 h 后用流式细胞仪检测 CD44⁺ CD24^{-low} 细胞, 重复检测 2 次。

1.4 Hoechst33342 染色检测 SP 细胞比例

取 1×10^6 肿瘤组织细胞加入 Hoechst33342 染液至终质量浓度 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$, $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴 90 min, 每 15 min 混匀一次, $1118 \times g$ 离心 5 min, 弃上清, PBS 液洗 2 次, 弃上清, 涂片于荧光显微镜下以蓝色荧光观察细胞, 并利用 Image capture 软件拍照, 随机计数 10 个视野中细胞总数及无荧光染色细胞数, 计算 SP 细胞比例。

1.5 免疫组化法检测肿瘤组织 CD55 和 ALDH1 蛋白的表达

制备各组小鼠肿瘤组织的石蜡切片, 进行免疫组织化学(SP 法) 染色, 抗 CD55 抗体按 1: 50 稀释, 抗 ALDH1 抗体按 1: 60 稀释。CD55 表达于胞质和胞膜, 强阳性表达的细胞呈棕黄色, 弱阳性表达的细胞呈浅黄色。ALDH1 表达于胞质, ALDH1 阳性表达细胞呈棕黄色, 阴性表达细胞呈蓝紫色。计数 1 000 个肿瘤细胞, 分别计算 CD55 强阳性表达细胞及 ALDH1 阳性表达细胞的比例。

1.6 无血清培养乳腺癌细胞微球体的形成

将各组小鼠的肿瘤于无菌条件下研磨, 过 200 目滤网, 制成细胞悬液, $700 \times g$ 离心 5 min 去除细胞碎片, PBS 洗涤 3 次, 经锥虫蓝染色并计数后将 3×10^4 个细胞接种到培养瓶中, 以无血清 DMEM/F12 培养基(含 $20 \text{ ng}/\text{ml}$ EGF、 $20 \text{ ng}/\text{ml}$ bFGF、1: 50 的 B27 添加剂及 $5 \text{ U}/\text{L}$ 胰岛素), 于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{ CO}_2$ 培养箱中培养, 每 2 ~ 3 d 离心换液一次, 10 d 后观察细胞的成球情况。

1.7 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS13.0 软件进行分析, 两个独立样本组间均数比较用 *t* 检验, 多组间比较用方差分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PTL 可下调小鼠肿瘤组织中 CD44⁺ CD24^{-low} 细胞的比例

流式细胞术分析结果(图 1)显示, PTL 可有效降低荷瘤小鼠肿瘤组织中 CD44⁺ CD24^{-low} 细胞的比例[(42.5 ± 3.7)% vs (68.7 ± 3.2)% , $P < 0.05$], 而 5-FU 不影响乳腺癌组织中 CD44⁺ CD24^{-low} 细胞的比例[(59.6 ± 4.1)% vs (68.7 ± 3.2)% , $P > 0.05$]。结果说明, PTL 可下调小鼠肿瘤组织中 CD44⁺ CD24^{-low} 细胞的比例。

2.2 PTL 降低小鼠肿瘤组织中 SP 细胞的比例

Hoechst33342 荧光染色结果(图 2)显示, 5-FU 对乳腺癌组织中 SP 细胞比例无明显影响[(58.1 ± 4.1)% vs (61.3 ± 2.6)% , $P > 0.05$], 而 PTL 可有效降低荷瘤小鼠肿瘤组织中 SP 细胞的比例[(39.2 ± 1.8)% vs (61.3 ± 2.6)% , $P < 0.05$]。

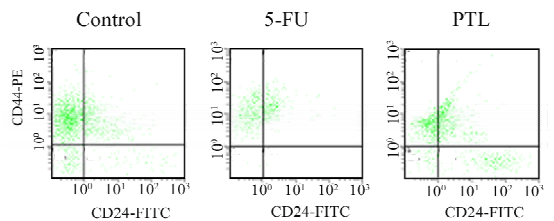


图 1 PTL 和 5-FU 作用后小鼠肿瘤组织中 CD44⁺ CD24^{-low} 细胞的比例

Fig. 1 Proportion of CD44⁺ CD24^{-low} cells in mouse tumor tissues after treatment with PTL or 5-FU

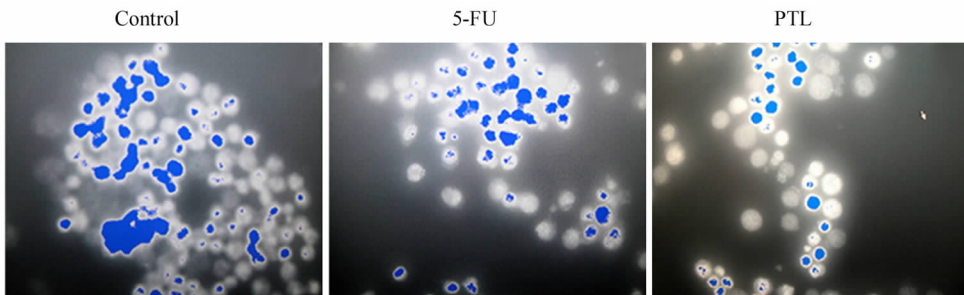


图 2 PTL 和 5-FU 作用后肿瘤组织中 SP 细胞比例($\times 100$)

Fig. 2 Proportion of SP cells in mouse tumor tissues after treatment with PTL or 5-FU($\times 100$)

2.3 PTL 下调小鼠肿瘤组织中 CD55 和 ALDH1 蛋白的表达

免疫组化结果(图3)显示,PTL 可使 4T1 乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤组织中 CD55 和 ALDH1 蛋白表达明显下降[$(18.9 \pm 1.5)\%$ vs $(30.1 \pm 1.3)\%$, $(8.1 \pm 2.3)\%$ vs $(18.0 \pm 1.4)\%$; 均 $P < 0.05$], 而 5-FU 对小鼠肿瘤组织中 CD55 和 ALDH1 的表达无显著影响[$(28.2 \pm 0.9)\%$ vs $(30.1 \pm 1.3)\%$, $(16.6 \pm 1.1)\%$ vs $(18.0 \pm 1.4)\%$; 均 $P > 0.05$]。结果说明,PTL 可下调小鼠肿瘤组织中 CD55 和

ALDH1 蛋白的表达。

2.4 PTL 可抑制小鼠肿瘤细胞在无血清培养条件下形成微球体

经 PTL 或 5-FU 作用后,将各组小鼠肿瘤细胞在无血清培养基中培养 10 d,显微镜下观察(图4)可见,对照组和 5-FU 组可形成明显的细胞球,平均每个视野 5~10 个;PTL 组形成的细胞球很少,仅有散在的细胞球存在。结果提示,PTL 可抑制小鼠肿瘤细胞在无血清培养条件下形成微球体。

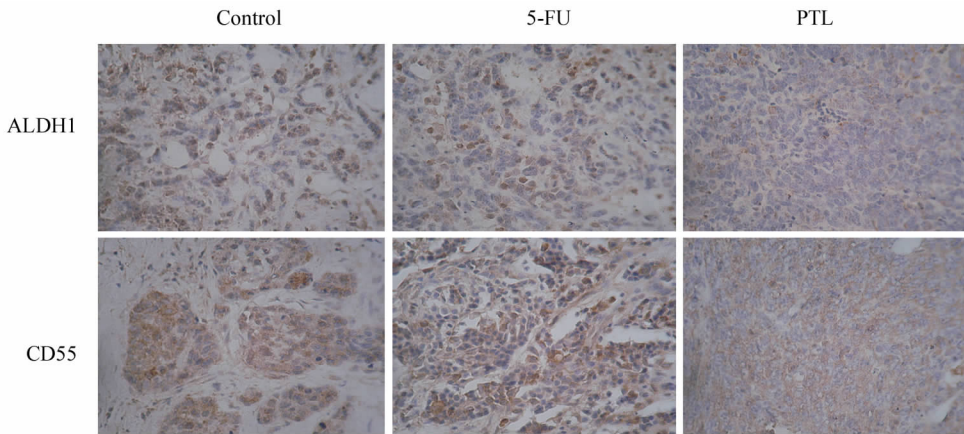


图3 PTL 和 5-FU 作用后小鼠肿瘤组织中 ALDH1 和 CD55 蛋白的表达(SP, $\times 200$)

Fig. 3 Expression of ALDH1 and CD55 proteins in the mouse tumor tissues after treatment with PTL or 5-FU(SP, $\times 200$)

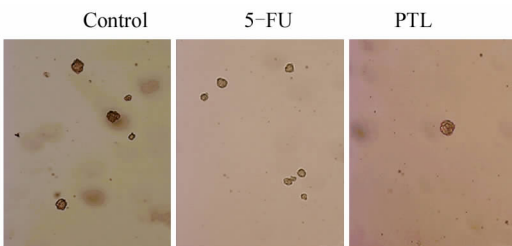


图4 PTL 和 5-FU 作用后小鼠肿瘤细胞微球体的形成情况($\times 200$)

Fig. 4 Mammosphere generation of mouse tumor cells after treatment with PTL or 5-FU($\times 200$)

2.5 PTL 可抑制小鼠肿瘤的生长

经 PTL 或 5-FU 作用后,检测小鼠肿瘤的体积和质量,结果显示,5-FU 对小鼠肿瘤体积的大小和质量无明显影响[$(1.561 \pm 0.300)\text{cm}^3$ vs $(1.715 \pm 0.184)\text{cm}^3$, $(3.052 \pm 0.475)\text{g}$ vs $(3.367 \pm 0.398)\text{g}$; 均 $P > 0.05$], 而 PTL 可有效抑制小鼠肿瘤的体积和

质量[$(0.625 \pm 0.159)\text{cm}^3$ vs $(1.715 \pm 0.184)\text{cm}^3$, $(1.467 \pm 0.373)\text{g}$ vs $(3.367 \pm 0.398)\text{g}$; 均 $P < 0.05$]。

3 讨论

CSC 理论的提出,为肿瘤治疗提供了新的思路。然而,能否靶向杀伤 CSC 是一个关系到肿瘤能否根治的问题。靶向杀伤乳腺癌 CSC 在乳腺癌的研究中是一项严峻挑战,不仅要有效杀伤 CSC,更重要的是不能对正常细胞和组织造成损伤。PTL 作为中药龙甘菊的主要成分,未发现使人体产生明显的不良反应,且对肺癌、肝癌、胰腺癌等多种肿瘤细胞均具有明显的抑制作用,并能诱导其凋亡^[15-16]。邱梅清等^[17]研究发现,PTL 对人乳腺癌 T47D 细胞的增殖有明显抑制作用,而且可明显诱导 T47D 细胞凋亡。国外的相关研究^[12,18]显示,PTL 可在体内外有效杀伤白血病 CSC,而对乳腺癌 CSC 的影响未见报道。本研究探讨了在小鼠体内 PTL 对乳腺癌 CSC 的杀伤作用,为 PTL 的临床应用奠定基础。

有关 niche 的研究^[19]认为, CSC 一般都处在低氧的环境中, 因此, 应用氧化应激药物提高 CSC 的细胞内活性氧水平有可能使 CSC 向非干细胞转化, 从而被化疗药物杀伤。本课题组前期研究 PTL 体外杀伤小鼠乳腺癌 CSC 的结果显示, 利用 PTL 通过氧化应激作用靶向乳腺癌 CSC 是有效的^[20]。本研究显示, PTL 可抑制富集了 CSC 样细胞的小鼠肿瘤细胞在无血清培养条件下形成微球体, 从检测的 4 种指标 (CD44⁺ CD24^{-/low} 细胞、SP 细胞、CD55 和 ALDH1 蛋白、细胞微球体的形成) 看, PTL 可以明显降低小鼠肿瘤组织中 CSC 细胞含量, 提示 PTL 对 CSC 的形成有一定的逆转作用, 促使其向非干细胞转化; PTL 作用后小鼠移植瘤体积和重量明显减小, 也说明了在体内 PTL 对 CSC 的逆转作用是有效的。但是 PTL 并不能使肿瘤组织的 CSC 细胞含量降至富集前的 CSC 水平, 仍远远高于正常情况下肿瘤组织中 CSC 水平^[14], 这可能是因为体内肿瘤组织部位不能形成有效的 PTL 浓度, 也可能是因为在体内杀伤 CSC 的作用受多方面因素的制约, 降低了 PTL 的杀伤效应。从检测的各个指标来看, 5-FU 不能明显降低小鼠肿瘤组织中 CSC 细胞含量, 可能是因为动物实验采用的细胞为经 5-FU 化疗富集的细胞, 对 5-FU 有一定的耐受之故。

本研究证明, 利用 PTL 在荷瘤小鼠体内可以明显降低肿瘤组织中 CSC 含量, 提示 PTL 可用来靶向杀伤乳腺癌 CSC, 为临床治疗乳腺癌提供了一定的实验依据, 但其相关机制仍需进一步深入研究。由于 CSC 的耐药性以及其它影响 CSC 的环境因素, 要完全根除 CSC 还需要从多方面入手, 才有可能取得满意的效果。

[参 考 文 献]

[1] 向俊宇, 李楠. 肿瘤干细胞的临床意义 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 17(5): 571-575.

[2] 王仪胜, 夏黎明. 肿瘤干细胞与相关靶向治疗 [J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(1): 80-83.

[3] 张易, 毛文娟, 左云飞. 肿瘤干细胞及其靶向治疗 [J]. 生命的化学, 2010, 30(3): 469-474.

[4] Whicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: An old idea-a paradigm shift [J]. Cancer Res, 2006, 66(4): 1883-1890.

[5] 黄明主, 张凤春. 肿瘤干细胞传统治疗抵抗与靶向治疗 [J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(4): 230-233.

[6] Linheng Li, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: The niche matters [J]. Cancer Res, 2006, 66(9): 4553-4557.

[7] Walker MR, Patel KK, Stappenbeck TS. The stem cell niche [J]. J Pathol, 2009, 217(2): 169-180.

[8] Yi SY, Hao YB, Nan KJ, et al. Cancer stem cells niche: A target for novel cancer therapeutics [J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(3): 290-296.

[9] Kawasaki BT, Hurt EM, Kalathur M, et al. Effects of the sesquiterpene lactone parthenolide on prostate tumor-initiating cells: An integrated molecular profiling approach [J]. Prostate, 2009, 69(8): 827-837.

[10] Witek-Zawada B, Koj A. Regulation of expression of stromelysin-1 by proinflammatory cytokines in mouse brain astrocytes [J]. J Physiol Pharmacol, 2003, 54(4): 489-496.

[11] Sohmu I, Sugitu Y, Fujiwara Y, et al. Parthenolide, an NF- κ B inhibitor suppresses tumor growth and enhances response to chemotherapy in gastric cancer [J]. Cancer Genomics Proteomics, 2010, 8(1): 39-47.

[12] Guzman ML, Rossi RM, Karnischky L, et al. The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells [J]. Blood, 2005, 105(11): 4163-4169.

[13] 刘兰, 许东元, 杨万山, 等. 小白菊内酯增强 4-HPR 诱导肿瘤细胞凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(9): 1738-1740.

[14] 王欣荣, 刘登湘, 刘丽华, 等. 5-FU 对小鼠乳腺癌细胞系 4T1 中肿瘤干细胞样细胞的富集作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(5): 439-446.

[15] Liu JW, Cai MX, Xin Y, et al. Parthenolide induces proliferation inhibition and apoptosis of pancreatic cancer cells *in vitro* [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1): 108-114.

[16] Shanmugam R, Kusumanehi P, Cheng L, et al. A water-soluble parthenolide analogue suppresses *in vivo* prostate cancer growth by targeting NF kappaB and generating reactive oxygen species [J]. Prostate, 2010, 70(10): 1074-1086.

[17] 邱梅清, 佟仲生, 贾勇圣, 等. 线粒体融合蛋白-2 基因增强人乳腺癌 T47D 细胞对小白菊内酯的敏感性 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20(1): 37-42.

[18] Guzman ML, Rossi RM, Neelakantan S, et al. An orally bioavailable parthenolide analog selectively eradicates acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells [J]. Blood, 2007, 110(13): 4427-4435.

[19] Ma T, Grayson WL, Frohlich M, et al. Hypoxia and stem cell-based engineering of mesenchymal tissues [J]. Biotechnol Prog, 2009, 25(1): 32-42.

[20] 张海谱, 杨丽娟, 艾军, 等. PTL 体外杀伤小鼠乳腺癌肿瘤干细胞的研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(20): 1145-1148.

[收稿日期] 2012-12-25

[修回日期] 2013-02-20

[本文编辑] 王莹, 黄静怡