

氟氯氰菊酯亚急性吸入毒性实验研究

秦 珩 乔善磊 顾 军 钟义红 杨洪宝 王玉邦 施爱民

[摘要] 目的 观察氟氯氰菊酯染毒大鼠亚急性吸入毒性。方法 7 周龄清洁级 SD 大鼠随机分成 5 组, 每组雌雄各 5 只, 分别吸入氟氯氰菊酯 0, 7.81, 9.05, 18.98 mg/m³ 及溶剂二甲亚砜, 每天 6 h, 每周 5 d, 共 28 d。实验结束时取血液做常规生化指标、血细胞指标、凝血学指标检测。取心、肝、脾等 8 种主要脏器称重并做病理组织学检查。结果 18.98 mg/m³ 组动物在染毒中呈现反复抓挠口周、烦躁不安、鼻有血性分泌物、颤抖, 染毒结束后呈现萎靡、蜂腰、四肢无力的体征。雌性动物的毒性表现较雄性低。与溶剂对照组相比, 雄性大鼠体质量及总食饲效率降低、肾质量下降、肾上腺脏器系数升高; 生化检查显示, 雌雄动物天冬氨酸转氨酶 (AST) 升高。9.05 mg/m³ 组雄性动物有同样指标变化。其他剂量组动物未见明显异常表现。病理组织学观察均未见明显异常病变。结论 氟氯氰菊酯染毒大鼠亚急性吸入后未观察到有害作用水平 (NOAEL) 为 7.81 mg/m³, 具有一定的神经毒性。

[关键词] 氟氯氰菊酯; 拟除虫菊酯; 吸入; 中毒

[中图分类号] S482.35

[文献标志码] A

[文章编号] 1674-9960(2012)12-0925-04

Inhalation toxicity of cyfluthrin for 28-day repeated dose in rats

QIN Heng , QIAO Shan-lei , GU Jun , ZHONG Yi-hong , YANG Hong-bao , WANG Yu-bang , SHI Ai-min*

(Safety Assessment and Research Center for Drugs , Jiangsu Province , School of Public Health , Nanjing Medical University , Nanjing 210029 , China)

* Corresponding author , E-mail: sam@njmu.edu.cn

[Abstract] **Objective** To determine the inhalation toxicity and find the non-observed adverse effect level (NOAEL) of cyfluthrin for a 28-day repeated dose in rats. **Methods** Clean-grade SD rats were randomly divided into 5 groups with 5 females and 5 males in each. The animals inhaled DMSO or cyfluthrin at the concentration of 0, 7.81, 9.05 and 18.98 mg/m³ for 4 weeks (6 h/d, 5 d/w). At the end of inhalation, all the animals were kindly sacrificed. Their organs were collected for histopathological examination. Blood samples were collected for analysis of complete blood count, biochemistry and coagulation. **Results** The animals in 18.98 mg/m³ group were found scratching repeatedly around the mouth, listless, fidgeting, trembling, discharging blood around the mouth and nose. However, symptoms in females were less serious than in males. Furthermore, the body mass, feed efficiency, weight of kidney of animals in this dose male group were found decreased compared with the control group. Biochemistry detection revealed that serum AST was elevated markedly in both genders of 18.98 mg/m³ group and in males of 9.05 mg/m³ group. No obvious abnormality was found in 7.81 mg/m³ group or control group. **Conclusion** Based on the results above, the non-observed adverse effect level (NOAEL) of cyfluthrin in SD rats is 7.81 mg/m³ for 28 d repeated inhalation in this study.

[Key words] cyfluthrin; pyrethroid; inhalation; poisoning

拟除虫菊酯是近几十年来迅速发展起来的一种新型杀虫剂。由于它具有杀虫广谱、高效低毒、低残留、生物降解性能好、对哺乳类动物毒性小等特点而被广泛地应用于卫生害虫防治领域, 占卫生杀虫剂

有效成分使用量的 70% 以上^[1]。氟氯氰菊酯是 II 型拟除虫菊酯中最常用的一种, 适用于棉花、果树、蔬菜、茶树、烟草、大豆等植物的杀虫。由于该产品对光稳定、在空气中存在时间长、人体吸入可能性大, 因此吸入对人体健康可能产生的影响尤其值得重视。本研究以 SD 大鼠为模型, 研究氟氯氰菊酯的亚急性吸入毒性特征和剂量-效应关系, 了解其毒性作用靶器官, 未观察到有害作用剂量水平 (NOAEL) 及观察到有害作用最低剂量水平等信息, 为氟氯氰菊酯的职业防护和安全使用提供参考。

[基金项目] 江苏高校优势学科建设工程资助项目

[作者简介] 秦珩, 女, 硕士研究生, 实验师, 主要从事吸入毒性研究, E-mail: kouer920@sina.com

[作者单位] 南京医科大学公共卫生学院, 江苏省医药农药兽药安全性评价与研究中心, 南京 210029

[通讯作者] 施爱民, E-mail: sam@njmu.edu.cn

1 材料与方法

1.1 受试物及剂量设计

氟氯氰菊酯 93% 原药,由江苏扬农化工股份有限公司提供。参考本中心所做类似产品亚急性吸入毒性实验结果,设空白对照组、溶剂(DMSO)对照组和受试物低、中、高3个剂量组。

1.2 实验动物及来源

7周龄健康清洁级SD大鼠,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,生产许可证号:SCXK(沪)2007-0005,合格证号:2007000519792。按体质量随机分成雌雄各5组,每组5只动物,同性别体质量差异小于20%。

1.3 方法

本研究所用动式吸入染毒装置由天津合普工贸有限公司提供,柜体体积 0.3 m^3 。采用全身暴露吸入染毒法。通过预实验寻找最佳染毒条件并在整个染毒过程中保持稳定。空白对照组不做处理、溶剂对照组给予DMSO与剂量组同等条件处理。动物置于染毒柜后,受试物经雾化喷入染毒柜中。每天6h,连续不断做动式染毒,每周5d,共28d。染毒过程中,各剂量组每周采样2次,每次采样4支,用高效液相色谱仪(Waters 2695/996 PDA)测定受试物浓度。溶剂对照组给予DMSO并与剂量组同等条件染毒。每天观察动物体征和行为活动、粪便性状等,每周称体质量1次,记录进食量。实验结束后安乐死处死动物,常规解剖、取血和脏器。脏器称重后固定做常规病理组织学检查。雅培CD3700血细胞分析仪测定血细胞指标,日立7020全自动生化仪测定生化指标,BE全自动凝血仪测定凝血学指标。

1.4 数据处理

使用SPSS10.0 for Windows统计软件进行数据

处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,动物体质量采用重复测量设计的方差分析,其余数据如方差齐则采用单因素方差分析,如方差不齐则采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

空白对照组与溶剂对照组相比,各项指标均无统计学差异,因此下述结果只显示氟氯氰菊酯处理组与溶剂组相比的结果。

2.1 受试物剂量

经检测,氟氯氰菊酯3个剂量组平均浓度各为7.81、9.05和18.98 mg/m^3 。

2.2 氟氯氰菊酯吸入染毒后的大鼠临床表现

实验期间未见动物死亡。高剂量组雄性动物在染毒全过程中均持续呈现反复抓挠口周、烦躁不安、鼻有血性分泌物、颤抖等不同体征,每次染毒结束后呈现萎靡、蜂腰、四肢无力的体征;雌性动物在首次染毒中出现反复抓挠口周、鼻有血性分泌物的体征,持续2~3d,其后体征消失。中剂量组所有动物在首次染毒中出现反复抓挠口周的现象,其后的染毒过程中此体征消失,未见其他毒性表现。溶剂对照组、低剂量组动物未见明显毒性表现。

2.3 氟氯氰菊酯吸入染毒对大鼠体质量及食饲效率的影响

雄性大鼠,拒绝球形假设,高剂量组与对照组相比,大鼠体质量均值在不同时间点的差异有统计学意义($P < 0.05$)。剂量组与时间点有交互作用($P < 0.05$),即大鼠体质量均值在不同剂量组和不同时间点的差异均有统计学意义。总食饲效率降低,与溶剂对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

其余剂量组动物体质量与溶剂对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 氟氯氰菊酯吸入染毒对大鼠体质量和食饲效率(%)的影响($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	性别	体质量(m/g)					总食饲效率	
		染毒时间(t/周)	0	1	2	3		4
溶剂对照	雌		202.0 ± 5.3	215.6 ± 5.1	231.4 ± 10.5	243.0 ± 12.9	256.4 ± 14.1	11.31 ± 2.02
	雄		272.4 ± 5.3	310.2 ± 8.2	365.6 ± 14.9	406.4 ± 20.3	444.8 ± 23.3	23.91 ± 3.39
低剂量组	雌		202.2 ± 5.7	217.8 ± 6.9	235.2 ± 4.2	237.6 ± 5.6	252.6 ± 8.0	11.22 ± 0.85
	雄		272.6 ± 5.3	286.8 ± 6.8	348.0 ± 5.8	382.0 ± 13.8	416.2 ± 6.6	21.50 ± 1.17
中剂量组	雌		202.8 ± 6.4	210.0 ± 4.6	234.2 ± 9.1	238.8 ± 10.2	249.0 ± 11.6	10.22 ± 2.05
	雄		273.8 ± 6.9	286.4 ± 9.8	329.0 ± 15.7	373.2 ± 20.1	408.6 ± 24.2	20.71 ± 2.85
高剂量组	雌		202.8 ± 5.8	212.0 ± 8.2	235.0 ± 10.9	241.6 ± 7.2	256.8 ± 8.7	12.70 ± 1.65
	雄		273.2 ± 5.8	246.4 ± 25.6*	299.0 ± 13.7*	342.4 ± 16.4*	383.2 ± 13.3*	18.43 ± 2.20*

* 与溶剂对照组相比, $P < 0.05$

2.4 氟氯氰菊酯吸入染毒对大鼠脏器质量和脏器系数的影响

雄性大鼠高、中剂量组肾质量降低,肾上腺脏器

系数升高,与溶剂对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余各剂量组动物脏器系数与溶剂对照组相比,差异均无统计学意义(表2,表3)。

表 2 氟氯氰菊酯吸入染毒对大鼠脏器质量(g)的影响($\bar{x} \pm s$ $n=5$)

脏器名称	溶剂对照组		低剂量组		中剂量组		高剂量组	
	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
脑	1.93 ± 0.06	2.03 ± 0.14	1.90 ± 0.08	2.04 ± 0.09	1.88 ± 0.08	2.05 ± 0.11	1.84 ± 0.08	1.97 ± 0.05
心	0.80 ± 0.03	1.30 ± 0.19	0.80 ± 0.07	1.20 ± 0.15	0.80 ± 0.03	1.22 ± 0.08	0.73 ± 0.04	1.10 ± 0.16
肝	8.05 ± 0.74	12.83 ± 1.13	7.99 ± 0.80	10.78 ± 2.22	8.15 ± 0.50	10.96 ± 1.32	8.00 ± 0.35	11.13 ± 1.18
脾	0.55 ± 0.03	0.85 ± 0.18	0.55 ± 0.05	0.77 ± 0.07	0.53 ± 0.06	0.80 ± 0.10	0.58 ± 0.11	0.78 ± 0.08
肺	1.25 ± 0.04	1.63 ± 0.15	1.22 ± 0.05	1.61 ± 0.13	1.31 ± 0.12	1.61 ± 0.11	1.13 ± 0.08	1.52 ± 0.10
肾	1.74 ± 0.12	3.26 ± 0.27	1.88 ± 0.30	3.10 ± 0.07	1.95 ± 0.18	2.84 ± 0.07*	1.72 ± 0.13	2.95 ± 0.14*
肾上腺	0.066 ± 0.005	0.056 ± 0.011	0.064 ± 0.009	0.064 ± 0.005	0.068 ± 0.011	0.066 ± 0.005	0.056 ± 0.011	0.066 ± 0.005
睾丸/卵巢	0.13 ± 0.03	3.58 ± 0.16	0.12 ± 0.03	3.61 ± 0.18	0.14 ± 0.04	3.54 ± 0.30	0.13 ± 0.01	3.47 ± 0.17

* 与溶剂对照组相比 $P < 0.05$

表 3 氟氯氰菊酯吸入染毒对大鼠脏器系数(%)的影响($\bar{x} \pm s$ $n=5$)

脏器名称	溶剂对照组		低剂量组		中剂量组		高剂量组	
	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
脑/体	0.78 ± 0.05	0.48 ± 0.04	0.79 ± 0.03	0.52 ± 0.03	0.79 ± 0.04	0.52 ± 0.06	0.75 ± 0.02	0.53 ± 0.02
心/体	0.32 ± 0.01	0.30 ± 0.03	0.33 ± 0.02	0.30 ± 0.04	0.34 ± 0.02	0.31 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.04
肝/体	3.27 ± 0.38	3.01 ± 0.19	3.34 ± 0.29	2.73 ± 0.52	3.43 ± 0.14	2.76 ± 0.22	3.26 ± 0.16	3.01 ± 0.26
脾/体	0.22 ± 0.02	0.20 ± 0.04	0.23 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.24 ± 0.05	0.21 ± 0.02
肺/体	0.51 ± 0.01	0.38 ± 0.03	0.51 ± 0.02	0.41 ± 0.03	0.55 ± 0.07	0.41 ± 0.01	0.46 ± 0.03	0.41 ± 0.03
肾/体	0.70 ± 0.04	0.77 ± 0.05	0.79 ± 0.12	0.79 ± 0.03	0.82 ± 0.09	0.72 ± 0.05	0.70 ± 0.07	0.80 ± 0.03
肾上腺/体	0.027 ± 0.003	0.013 ± 0.003	0.027 ± 0.004	0.016 ± 0.001	0.029 ± 0.004	0.017 ± 0.003*	0.023 ± 0.004	0.018 ± 0.003*
睾丸/体(卵巢/体)	0.05 ± 0.01	0.84 ± 0.06	0.05 ± 0.01	0.91 ± 0.06	0.06 ± 0.02	0.90 ± 0.08	0.05 ± 0.01	0.94 ± 0.05

* 与溶剂对照组相比 $P < 0.05$

2.5 氟氯氰菊酯吸入染毒对大鼠血液细胞学、血生化、血凝学的影响

本实验中,未发现氟氯氰菊酯吸入染毒对血液细胞学及血凝学指标有明显的影 响,但是对部分血液生化指标有影响(表 4)。雌性大鼠高剂量组 AST

升高,中剂量组 ALT 升高,与溶剂对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);雄性大鼠高、中剂量组 AST 升高,与溶剂对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他剂量组血液生化指标与溶剂对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 氟氯氰菊酯吸入染毒结束各剂量组大鼠血液生化检查结果($\bar{x} \pm s$ $n=5$)

指标	溶剂对照组		低剂量组		中剂量组		高剂量组	
	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
ALT(U/L)	28.40 ± 6.31	34.20 ± 7.09	32.80 ± 2.77	37.80 ± 11.03	39.80 ± 6.61*	35.00 ± 3.67	33.00 ± 4.95	43.00 ± 9.97
AST(U/L)	96.20 ± 13.76	102.40 ± 13.58	121.00 ± 13.84	106.80 ± 15.45	119.40 ± 34.96	143.80 ± 27.96*	148.60 ± 13.58*	147.00 ± 23.42*
ALP(U/L)	84.40 ± 13.83	119.00 ± 15.97	72.20 ± 13.74	123.80 ± 8.53	77.00 ± 9.35	135.80 ± 32.21	66.60 ± 12.24	126.80 ± 11.50
TP(g/L)	58.22 ± 3.70	51.58 ± 0.70	56.24 ± 3.24	51.58 ± 1.12	55.22 ± 2.89	51.38 ± 0.87	54.84 ± 2.26	50.46 ± 1.56
ALB(g/L)	32.40 ± 2.40	30.30 ± 0.66	30.30 ± 2.10	30.50 ± 1.06	31.10 ± 1.92	29.52 ± 0.61	31.80 ± 1.13	29.24 ± 0.44
TBIL(μ mol/L)	1.02 ± 0.26	1.18 ± 0.33	0.66 ± 0.18	1.02 ± 0.34	0.80 ± 0.27	1.42 ± 0.46	0.74 ± 0.28	0.86 ± 0.17
BUN(mmol/L)	11.97 ± 2.80	9.40 ± 1.99	13.01 ± 2.95	9.82 ± 1.57	13.21 ± 1.78	11.57 ± 1.65	13.82 ± 1.99	11.45 ± 1.32
CREA(mmol/L)	76.00 ± 9.06	78.60 ± 9.29	79.60 ± 7.20	70.80 ± 9.88	66.40 ± 15.73	75.20 ± 8.98	87.60 ± 11.10	75.00 ± 8.69
CHE(U/L)	588.20 ± 104.71	125.60 ± 42.97	595.40 ± 197.66	128.20 ± 18.02	650.00 ± 302.40	128.40 ± 39.16	621.60 ± 51.94	165.00 ± 38.44
CHOL(mmol/L)	1.85 ± 0.28	1.60 ± 0.23	1.68 ± 0.23	1.72 ± 0.12	1.88 ± 0.34	1.69 ± 0.22	1.77 ± 0.25	1.76 ± 0.36
GLU(mmol/L)	7.80 ± 1.99	8.07 ± 1.54	7.50 ± 1.75	6.92 ± 1.99	7.14 ± 1.14	8.14 ± 1.55	8.37 ± 1.76	8.79 ± 1.02
TG(mmol/L)	0.76 ± 0.37	0.75 ± 0.24	0.81 ± 0.21	0.94 ± 0.28	1.17 ± 0.18*	0.76 ± 0.25	0.77 ± 0.04	0.89 ± 0.23

* 与同性别溶剂对照组相比 $P < 0.05$

2.6 病理学检查

各剂量组雌、雄性大鼠解剖检查,所有脏器未见明显的异常。高剂量组与溶剂对照组镜下组织病理检查也未发现明显组织学病理改变。

3 讨论

拟除虫菊酯由于高度的脂溶性可以在体内广泛

分布,能迅速分布在包括肝、肾等多组织内,对肝脏形成潜在的毒性作用^[2]。本次实验中,雌性大鼠高剂量组 AST 升高,中剂量组 ALT 升高;雄性大鼠高、中剂量组 AST 升高,虽然病理检查均未见明显异常,仍提示氟氯氰菊酯可能具有一定的肝脏毒性。

拟除虫菊酯普遍具有神经毒性^[3~5]。在本次实验中,动物在染毒过程中呈现反复抓挠口周、烦躁不

安、颤抖,染毒结束后呈现萎靡、蜂腰、四肢无力的体征。说明氟氯氰菊酯也具有类似的神经毒性。但是雌性动物的体征比雄性轻且持续时间短,表明不同性别对氟氯氰菊酯的敏感性不同。根据美国加利福尼亚州农药管理局相关调查报告,1996~2002年,有317例中毒事件的发生与13种拟除虫菊酯暴露相关,其中与氟氯氰菊酯暴露有关的为122例,占总数的38.4%。在这些病例中,11%表现为轻微的神经毒性^[6]。氟氯氰菊酯属于II型拟除虫菊酯类农药,而II型拟除虫菊酯较多作用于运动神经,延迟钠离子通道开放,引起膜电位过度去极化,出现运动失调或流涎^[2]。

本实验表明,氟氯氰菊酯亚急性吸入NOAEL值较低,从其结构来分析可能是取代基对其活性造成很大的影响^[7]所致。

卤原子的引入使拟除虫菊酯毒性更高^[8]。化合物结构中引入氟原子将增大化合物的疏水性、质子模拟性、极性、挥发性等特性,提高化合物的生物活性,使生物体对其更加敏感^[9]。同时,氟原子的引入位置也会对拟除虫菊酯杀虫活性或毒性产生较大影响。

氟基的介入也会影响拟除虫菊酯在动物体内的代谢。氟氯氰菊酯属于II型(含 α -氟基)拟除虫菊酯中的一种。有报道表明,II型比I型(不含 α -氟基)的拟除虫菊酯更难降解代谢^[10]。

本研究结果认为,氟氯氰菊酯亚急性吸入毒性的NOAEL为 7.81 mg/m^3 ,且具有一定的神经毒性。

此结果可为氟氯氰菊酯的安全性评价和危险性评定,以及职业防护和安全使用方法的制定提供参考,从而达到最大限度地减少其危害作用,保护人民身体健康的目的。

【参考文献】

- [1] 赵建伟. 家庭用拟除虫菊酯杀虫剂的开发与应用[Z]. 卫生杀虫药械学会年会会编 2000: 21-22.
- [2] 张颖. 典型拟除虫菊酯类农药潜在毒性的整合评价研究[D]. 杭州: 浙江大学 2011.
- [3] 黄海凤, 周炳, 赵美蓉等. 拟除虫菊酯类农药对哺乳动物神经毒理的研究进展[J]. 农药学报 2007 9(3): 209-214.
- [4] Shafer TJ, Meyer DA, Crofton KM. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: critical review and future research needs [J]. Environ Health Perspect, 2005, 113(2): 123-136.
- [5] 张凯, 林立, 许萍等. 溴氰菊酯经皮染毒对家兔神经系统的急性影响[J]. 环境与职业医学 2007 24(1): 52-53.
- [6] Spencer J, O'Malley M. Pyrethroid illnesses in California, 1996-2002 [J]. Rev Environ Contam Toxicol, 2006, 186(2): 57-72.
- [7] 李玲玉, 颜冬玉, 王春光等. 拟除虫菊酯农药的结构效应分析及QSAR研究[J]. 农药, 2011, 2: 83-86.
- [8] 王朝晖, 尹伊伟. 常见拟除虫菊酯农药原药、商品及助溶剂对水生生物毒性的比较研究[J]. 广州环境科学, 1997, 12(2): 14-18.
- [9] 邹新琢, 杜劲梅. 两种卤代菊酸含氟对甲氧甲基苄酯的合成及其杀虫活性[J]. 有机化学, 2003, 23(3): 274-276.
- [10] Devonshire AL, Heidari R, Huang HZ, et al. Hydrolysis of individual isomers of fluorogenic pyrethroid analogs by mutant carboxylesterases from *Lucilia cuprina* [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2007, 37(9): 891-902.

(孙承媛 编辑 2012-07-18 收稿)

(上接第915页)

综上所述,我们成功构建了CD147慢病毒干扰载体,建立了稳定低表达CD147水平的人肺腺癌A549细胞系,同时发现A549-siCD147细胞的增殖速度明显降低。这为进一步探讨CD147在肺腺癌生物学特性中的功能和作用奠定了基础。

【参考文献】

- [1] Biswas C, Zhang Y, Decastro R, et al. The human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor (renamed EMMPRIN) is a member of the immunoglobulin superfamily [J]. Cancer Res, 1995, 55(2): 434-439.
- [2] Chen X, Kanekura T, Tsuyama S, et al. Ultrastructural localization of basigin in normal human epidermis [J]. Histochem Cell Biol, 2001, 115(6): 465-470.
- [3] Kanekura T, Chen X, Kanzaki T. Basigin (CD147) is expressed on melanoma cells and induces tumor cell invasion by stimulating production of matrix metalloproteinases by fibroblasts [J]. Int J Cancer, 2002, 99(4): 520-528.
- [4] Yang X, Zhang P, Ma Q. EMMPRIN silencing inhibits prolifera-

tion and perineural invasion of human salivary adenoid cystic carcinoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Cancer Biol Ther 2012, 13(2): 85-91.

- [5] Danilo M, Marianna M, Sandra A, et al. Tumor vesicle-associated CD147 modulates the angiogenic capability of endothelial cells [J]. Neoplasia, 2007, 4(9): 349-357.
- [6] Heike V, Vetter K, David S, et al. CD147 impacts angiogenesis and metastasis formation [J]. Cancer Invest, 2009, 27(3): 329-333.
- [7] Pan Y, He B, Song G, et al. CD147 silencing via RNA interference reduces tumor cell invasion, metastasis and increase chemosensitivity in pancreatic cancer cells [J]. Oncol Rep, 2012, 27(6): 2003-2009.
- [8] Behlke M A. Progress towards *in vivo* use of siRNA [J]. Mol Ther 2006, 13(4): 644-670.
- [9] Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(2): 129-138.
- [10] Sinn PL, Sauter SL, McCray PB. Gene therapy progress and prospects: development of improved lentiviral and retroviral vectors design, biosafety and production [J]. Gene Ther, 2005, 12(14): 1089-1098.

(杨兆弘 编辑 2012-09-06 收稿)