

纳米氧化铈在医药领域中的应用研究进展

王皓^{1,3}, 姚青², 杨阳³, 高春生³, 韩翠艳^{1*} (1. 齐齐哈尔医学院药学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006; 2. 沈阳药科大学, 沈阳 110016; 3. 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 纳米氧化铈作为金属氧化物纳米颗粒中重要的一员, 通过与氧原子的可逆结合以及氧空位的存在, 在 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} 之间不断循环转换, 使其具有氧化还原的双重特性。由于其特殊的物理化学性质, 纳米氧化铈作为一种用途广泛的纳米材料得到广泛的关注, 尤其是在医药领域方面。越来越多研究表明纳米氧化铈具有抗氧化、抗肿瘤、抗菌及神经保护等作用, 这些作用通过模拟天然酶活性、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制异常血管生长、破坏细菌细胞壁、清除活性氧等作用机制来实现。本文综述了纳米氧化铈在医药领域方面的应用, 以期对纳米氧化铈生物医学研究和临床应用提供参考。

关键词: 纳米氧化铈; 医药领域; 生物医学

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)17-2170-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.17.020

引用本文: 王皓, 姚青, 杨阳, 等. 纳米氧化铈在医药领域中的应用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(17): 2170-2179.

Research Progress on Application of Cerium Oxide Nanoparticles in Medicine

WANG Hao^{1,3}, YAO Qing², YANG Yang³, GAO Chunsheng³, HAN Cuiyan^{1*} (1. School of Pharmacy, Qiqihar Medical College, Qiqihar 161006, China; 2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 3. Institute of Toxicology, Institute of Military Medicine, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China)

ABSTRACT: Cerium oxide nanoparticles as an important member of metal oxide nanoparticles, through the reversible combination with oxygen atoms and the existence of oxygen vacancies, it continuously switches between Ce^{3+} and Ce^{4+} , make it have the dual characteristic of redox. Because of its special physical and chemical properties, cerium oxide has been widely concerned as a widely used nanomaterials, especially in the field of medicine. More and more studies have shown that cerium oxide nanoparticles have antioxidant, anticancer, antibacterial and neuroprotective effects, these effects were achieved by mimicking the mechanisms of natural enzyme activity, inducing apoptosis of cancer cells, inhibiting abnormal vascular growth, destroying bacterial cell walls and reactive oxygen species. This article reviews the biological activity and mechanism of nano-cerium oxide in many aspects, hoping to provide reference for biomedical medicine and clinical application of nano-cerium oxide.

KEYWORDS: cerium oxide nanoparticles; medical field; biomedical medicine

纳米材料具有许多优良和独特的性质, 已成为生物医学研究的热点, 引起人们广泛的关注^[1]。铈属于镧系元素中一种含量丰富的稀土金属, 与三价态存在的大多数稀土金属不同, 它同时存在 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} 2 种氧化状态^[2], 见图 1。铈元素与氧元素以纳米粒子的形式组合在一起, 构成了纳米氧化铈(cerium oxide nanoparticles, CeONP)。CeONP 是一种具有混合价态的金属氧化物纳米颗粒, 其晶体结构是一种典型的萤石型结构, 表面具有大量的氧空位(oxygen vacancy, OV), 这些氧空位可以给超氧化物和氢氧化物提供氧化还原的结合位点, 并由此实现清除自由基的功能^[3]。由于其特殊的物理化学性质, CeONP 用途广泛, 可通

过天然抗氧化酶的方式清除细胞中多余的活性氧(reactive oxygen, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS), 有望成为治疗氧化应激等相关疾

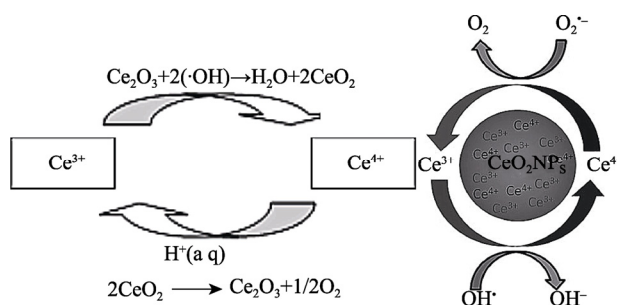


图 1 2 种不同氧化态 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} 的切换及抗氧化机制^[4]
Fig. 1 Two switching and antioxidant mechanism of different oxidation states Ce^{3+} and Ce^{4+} ^[4]

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(LH2020H134)

作者简介: 王皓, 男, 硕士生 Tel: 19800330771 E-mail: jmsdxyjse@163.com *通信作者: 韩翠艳, 女, 博士, 教授, 硕士 Tel: 15845651616 E-mail: hcymuphar@qmu.edu.cn

病的新型药物^[4]。越来越多的研究表明, CeONP 具有抗氧化、抗肿瘤、抗菌及神经保护等多种作用, 本文对 CeONP 在医药领域中的应用进行梳理总结, 以期为 CeONP 生物医学研究和临床应用提供参考。

1 抗氧化作用

体内抗氧化酶防御系统负责维持氧化平衡和细胞稳态, ROS 诱导的氧化应激导致的体内氧化/抗氧化状态失衡是引起多种疾病的主要因素之一^[5]。在萤石结构中, 每个铈原子都被 8 个氧阴离子包围, 并且每个氧原子占据一个四面体位置, 氧化还原反应中, 伴随氧原子的失去或晶格中电子构型的改变, 铈原子能快速适应环境的变化, 在 2 种氧化价态之间快速地相互转化^[6]。值得注意的是, 正是源自纳米材料在 CeO₂ 和 CeO_{2-x} 之间转变, 铈可以兼具氧化催化剂和还原催化剂的作用, 促进羟基自由基($\cdot\text{OH}$)、超氧阴离子自由基($\text{O}_2^{\cdot-}$)及过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)的催化分解, 具有模拟生物体内超氧化物歧化酶(superoxide anion dismutase, SOD)与过氧化氢酶的特性, 可在许多生物环境中充当 ROS 自由基清除剂^[7], 见图 2, 这种独特的氧化还原特性可以保护不同组织和器官免受各种自由基或 ROS 引起的细胞损伤。CeONP 具有自我再生的抗氧化能力, 也被用作抗氧化剂活性的比色指示剂^[8]。

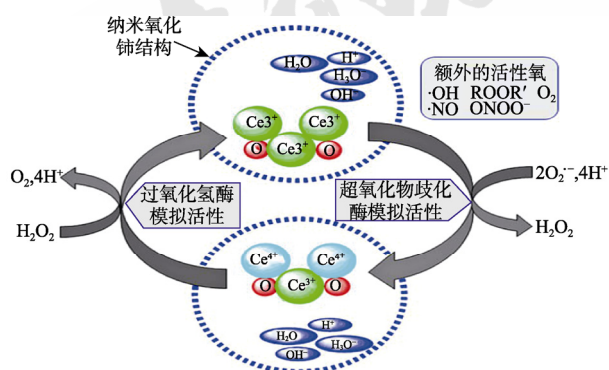


图2 CeONP 模拟生物体内超氧化物歧化酶与过氧化氢酶作用机制

Fig. 2 Mechanism of CeONP mimics superoxide dismutase and catalase in biology

氧化应激可导致内皮细胞损伤, 从而引发心血管疾病。Chen 等^[9]为了研究 CeONP 对内皮细胞氧化损伤的保护作用及潜在机制, 制备出晶体尺寸约 20 nm 的 CeONP。这种 CeONP 通过小窝蛋白和网格蛋白介导的内吞作用被摄取到内皮细胞并分布于细胞质, 内化后的 CeONP 有效地抑制

了过氧化氢诱导的 ROS 过量生成, 说明 CeONP 有助于预防由氧化损伤引起的心血管疾病。见图 3。Rubio 等^[10]用人上皮肺细胞系 BEAS-2B 作为研究 CeONP 抗氧化和抗基因不良反应的模型, 探讨 CeONP 对溴酸钾诱导的氧化应激的抗氧化活性, 结果表明 CeONP 预处理可降低细胞死亡率, 减少细胞内 ROS 的产生, 使其接近空白组的水平, 可能通过下调 *Nrf2* 途径的 *Ho1* 和 *Sod2* 基因的表达, 从而保护细胞免受氧化损伤。Ranjbar 等^[11]用大鼠脑组织样本检测 CeONP 对百草枯诱发脑氧化应激损伤的影响, 发现 CeONP 显著改善了脑组织脂质过氧化、DNA 损伤和细胞凋亡因子胱天蛋白酶 3 水平, 可能通过增加总硫醇含量和总抗氧化能力增强抗氧化作用。Elshaer 等^[12]探讨了 CeONP 对异丙肾上腺素致大鼠心脏毒性的潜在保护作用, 测定 CeONP 处理后的心脏组织中的抗氧化指标并进行组织病理学检查, 结果发现 CeONP 治疗组的 SOD 和过氧化氢酶在组织中的水平升高, 心脏组织形态没有改变, 也没有明显的炎症迹象, 表明 CeONP 对心脏毒性有明显的改善和预防作用。顺铂是目前广泛应用的抗肿瘤药物, 但由于其可引起肾毒性, 临床应用受到限制。Abdelhamid 等^[13]探讨 CeONP 对顺铂处理大鼠不良反应的改善, 结果表明 CeONP 可显著降低肾损伤标志物血浆中肌酐和血尿素氮的含量, 并增强了肾组织中白细胞介素 10 和总抗氧化物表达水平, 从而减轻氧化应激。

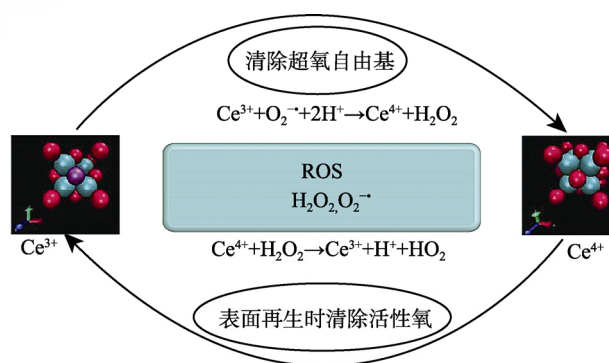


图3 CeONP 的活性氧清除和表面再生性能示意图^[9]

Fig. 3 Schematic diagram of reactive oxygen removal and surface regeneration properties of CeONP^[9]

众所周知许多慢性病的发病率与氧化应激密切相关, CeONP 具有优良的生物活性和独特的抗氧化作用, 能有效清除体内 ROS 自由基, 可作为用于治疗氧化应激相关疾病的候选药物^[14]。

2 抗肿瘤作用

癌症是仅次于心脑血管疾病的第 2 大类致死性疾病，每年数百万人因此丧命，抗肿瘤药物对癌症的防治至关重要。然而目前的抗肿瘤药物特异性普遍较差，往往会导致各种不良反应，不仅如此，日益严峻的耐药性问题也使得现有药物的疗效呈逐年下降之势，因此亟需开发新型抗肿瘤药物^[15]。

由于糖酵解率和乳酸生成增加，肿瘤细胞与健康细胞相比所处环境酸性更强。在酸性环境中，CeONP 的抗氧化剂活性丢失，成为一种促氧化剂，通过产生 ROS 诱导细胞凋亡^[16]。CeONP 的促氧化和抗氧化作用机制：CeONP 通过受体介导的细胞内吞进入并释放到细胞质中，在肿瘤细胞中表现出促氧化作用，酸性的胞内环境有利于 CeONP 模拟 SOD 活性，将超氧化物还原为 H_2O_2 ，但会抑制其模拟过氧化氢酶活性，促使大量 H_2O_2 在肿瘤细胞中积聚，这些 ROS 进一步破坏线粒体结构、氧化蛋白质和 DNA 变性，最终导致肿瘤细胞凋亡。与肿瘤细胞不同的是，CeONP 在正常细胞中具有抗氧化作用，通过内吞作用进入细胞清除 ROS，从而保护健康细胞^[17]，作用机制见图 4。

肿瘤细胞由于致癌原刺激、代谢活性的提高

以及线粒体功能紊乱，呈现出较高的 ROS 水平和改变的氧化还原状态，使其更加容易受损于 ROS 水平的提高。这提供了一种基于促氧化作用设计肿瘤预防和治疗试剂的策略，促氧化疗法通过使用促氧化剂或是氧化还原干预试剂进一步提高细胞内 ROS 的产生来杀死肿瘤细胞^[18]。Datta 等^[19]旨在研究 CeONP 在人结直肠癌细胞系(HCT116)中的促氧化活性，为了了解 CeONP 诱导细胞凋亡的复杂分子机制，进行了一系列实验表明，CeONP 治疗可增强 ROS 的生成而导致 DNA 断裂，最终通过 p53 依赖的线粒体信号通路导致细胞凋亡。

肿瘤细胞侵袭转移是胃癌患者死亡的主要原因。Xiao 等^[20]为了研究 CeONP 对人胃癌细胞系(MKN28)的影响，用不同浓度的 CeONP 共培养，结果发现 CeONP 可能促进 ATP 依赖的 RNA 解旋酶 DEAH(Asp-Glu-Ala-His)box-helicase 15(DHX15)及其下游信号传导途径的表达，从而在体内外抑制胃癌细胞的转移和增殖。

卵巢癌(ovarian cancer, OvCa)是妇科恶性肿瘤的主要死因，对女性生命造成严重威胁^[21]。异常的血管生成是大多数实体肿瘤生长、存活和转移的必经阶段，血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生成的重要

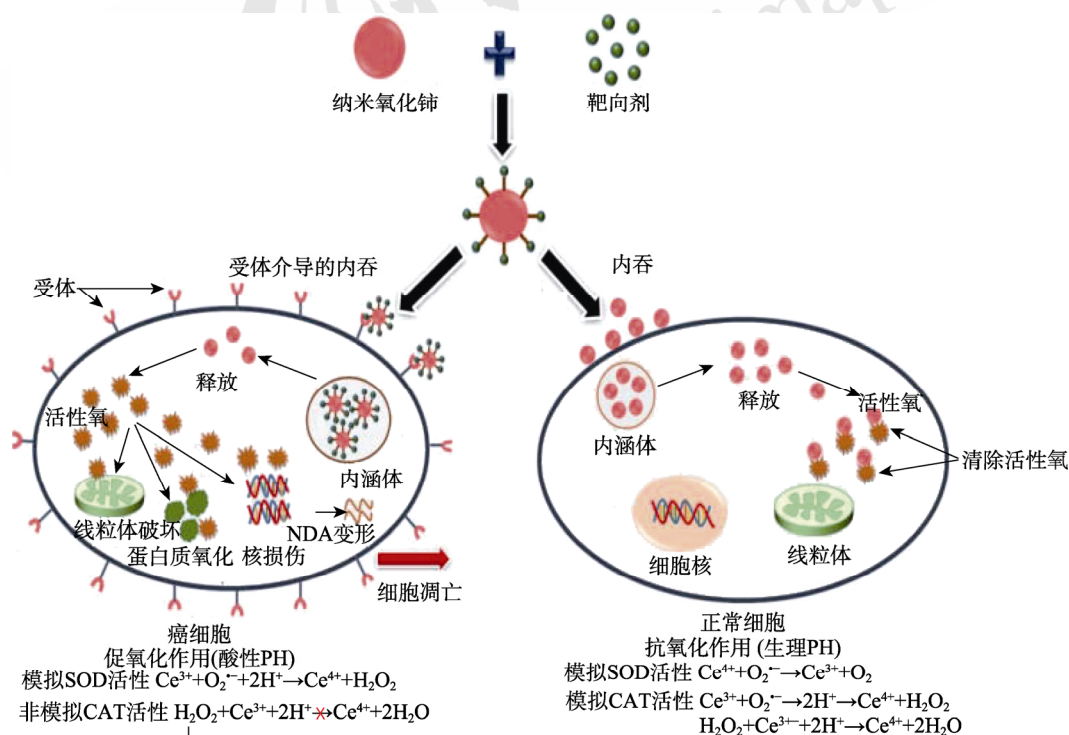


图 4 CeONP 的促氧化和抗氧化作用机制^[17]

Fig. 4 Mechanism of promoting oxidation and antioxidant action of CeONP^[17]

因子之一,因此,VEGF 信号转导成为 OvCa 抗血管生成靶向治疗的重点。Giri 等^[22]发现,CeONP 能够抑制 VEGF 介导的卵巢癌细胞 SKOV3 的迁移和侵袭,还通过靶向血管内皮细胞来抑制血管生成和肿瘤在体内的生长,降低卵巢异种移植瘤中的毛细血管密度,抑制内皮细胞的增殖和诱导细胞凋亡。Hijaz 等^[23]表明经叶酸修饰的 CeONP 能显著增加卵巢癌细胞内 ROS 的产生,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭,诱导细胞凋亡,有效地减少在异种移植小鼠模型的增殖和血管生成。

CeONP 可选择性地诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖和入侵,具有良好的生物相容性和优异的生物安全性,作为一种新型治疗癌症及相关疾病的纳米药物治疗剂具有潜在的应用前景^[24]。

3 抗菌作用

目前多药耐药表型的病原菌是最重要的感染源之一,然而治疗多药耐药病原体感染的方法有限且往往无效,亟需新的药物去克服抗菌药物介导的耐药性^[25]。CeONP 对致病菌的独特作用机制,为抗菌药物开辟了新的途径,有望成为新型抗菌药物^[26],具体机制见图 5。

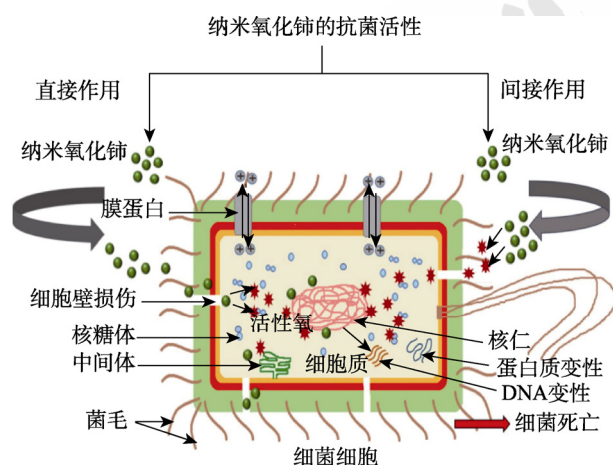


图 5 CeONP 的抗菌作用机制
Fig. 5 Antibacterial mechanism of CeONP

铜绿假单胞菌是一种需氧革兰阴性细菌,是住院患者感染的主要病原体^[27]。Wang 等^[28]使用右旋糖酐涂层的 CeONP 可显著抑制铜绿假单胞菌的生长,24 h 后与对照组进行比较,抑制率高达 55.14%,且呈浓度依赖性。对比于其他具有氧化还原功能材料,CeONP 具有易于制备、稳定性好、成本低、可重复利用、便于修饰等优点,在抗菌方面具有更广泛的应用前景。Pop 等^[29]为研究 CeONP 对 2 种革兰氏阴性和 3 种革兰氏阳性食源

性致病菌的抗菌活性,在培养基上对这 5 种病原微生物进行了抑菌试验,结果发现细菌菌落数随 CeONP 浓度的增加而减少,是很好的抗菌剂。其作用机制为 CeONP 与细菌细胞壁的相互作用,破坏细胞壁,渗透到细胞内,产生 ROS 影响 DNA、核糖体和蛋白质,干扰蛋白质的合成以及抑制核酸的转录和复制,破坏细胞分裂和有关酶的合成,最终导致细胞死亡^[30]。钛牙种植体已广泛应用于牙科修复失牙,然而种植牙经常遭受严重的术后并发症,因此开发具有抗菌和抗炎功能的新型牙种植体以延长使用寿命是非常有必要的。Li 等^[31]运用一种新的种植体表面改性策略,在钛表面涂覆不同形状的 CeONP,以增强其抗菌和抗炎性能,CeONP 通过与巯基的相互作用导致细菌细胞表面蛋白失活,不仅可降低细菌黏附力,还使细胞膜通透性降低,说明钛上的 CeONP 涂层在缓解和消除种植体周围炎方面具有很大的治疗潜力。

许多细菌通过形成一种叫做生物膜的外聚合保护性基质来逃避大多数抗菌药物治疗和宿主防御系统^[32]。三磷酸腺苷通过刺激细胞溶解和细胞外 DNA 释放,在细菌黏附和生物膜形成中发挥重要作用。基于此 Qiu 等^[33]开发了一种简单而稳健的抑制生物膜形成的策略,利用 CeONP 修饰卟啉基金属-有机骨架(metal organic framework, MOFs),CeONP-MOFs 可抑制细胞外 ATP 的功能,从而破坏细菌的初始黏附,为设计灵活有效的生物膜抑制系统提供新的方向。Masadeh 等^[34]旨在研究 CeONP 对细菌外膜通透性的影响及其在提高抗菌药物对多耐药菌(multi drug resistant, MDR)病原体的抗菌活性方面的应用,结果发现,大肠杆菌中,在 CeONP 存在下,外膜渗透系数增加,与 CeONP 联合使用后, β -内酰胺类抗菌药物对肺炎克雷伯菌的抗菌活性增强,可作为潜在的抗菌药物佐剂。

4 神经保护作用

4.1 视网膜疾病

视网膜神经元直接投射到大脑,两者密切接触,年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变和遗传性视网膜变性是致盲疾病的首要病因,氧化应激在这些疾病的发病机制中起着关键作用^[35]。CeONP 维持细胞氧化还原平衡的能力使其成为治疗与氧化损伤密切相关的视网膜疾病的理想候选药物。Fiorani 等^[36]在大鼠光损伤前 24 h,单次玻璃体内注射 2 mmols CeONP,可减少光感受器细

细胞的死亡,降低视网膜中 $\text{TNF}\alpha$ 的产生和小胶质细胞的活化,维持神经元细胞的生长和分化,增加了与抗氧化防御相关的多种基因的表达。CeONP 能抑制病理性新生血管形成, Cai 等^[37]实验数据表明,即使极小剂量 CeONP 的治疗功能也可维持 6 周甚至更久,在 P28 *vldlr*^{-/-}小鼠玻璃体内注射 CeONP,使现有氧化应激诱导的异常血管持续消退,阻止血管渗漏并抑制 ASK1-P38/JNK- NF- κ B 细胞凋亡信号通路。Zhou 等^[38]通过单次玻璃体内注射 CeONP 可抑制 *Vldlr*^{-/-}视网膜中 ROS 的升高,通过减缓神经变性过程和小胶质细胞活化来保护大鼠免受光诱导的视网膜损伤。特别是在轻伤模型给药前后,在上调神经保护相关基因的表达和下调凋亡信号通路中起着不可或缺的作用,展现其治疗视网膜退化疾病的独特能力。

4.2 神经退行性疾病(neurodegenerative diseases, NDs)

NDs 是影响全球数以百万计的人最严重的健康问题之一,这种疾病是以神经元在中枢神经系统中的进行性变性或死亡为特征^[39]。大脑是身体中最高氧化器官之一,由于氧利用率高、多不饱和脂肪酸过氧化和内源性抗氧化系统水平低,它们对氧化应激极为敏感,特别是在神经退行性疾病中^[40]。CeONP 在神经退行性病变中有潜在的应用前景,能够改变大脑信号通路,极小的直径允许其通过血脑屏障和清除 ROS,增强神经元的分化、存活和调节来操纵神经元的生长和活动^[41]。CeONP 扩展了培养的皮层和脊髓神经元的寿命,减少与氧化应激相关的细胞功能障碍,增加轴突生长和神经保护相关的基因转录。与其他自由基清除剂如正乙酰半胱氨酸、维生素 C 以及褪黑素相比, CeONP 对氧化应激时神经元存活和正常钙离子信号的维持具有更好的保护作用^[42]。使用抗氧化剂改善 NDs 的治疗效果的成功率有限,目前的抗氧化剂只能清除单一自由基的化合物,并在这个过程中被破坏,因此需要重复给药,这不足以处理产生的过量自由基^[43]。基于 CeONP 作为一种再生抗氧化剂的优越作用,将 CeONP 应用于 NDs 是可行的, CeONP 治疗 NDs 的作用机制见图 6。

4.2.1 创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)

TBI 是患者脑部受到创伤而导致的脑部疾病,由初级机械损伤触发的复杂生化级联反应导致组织缺损和神经功能障碍。继发性损伤的机制之一是自

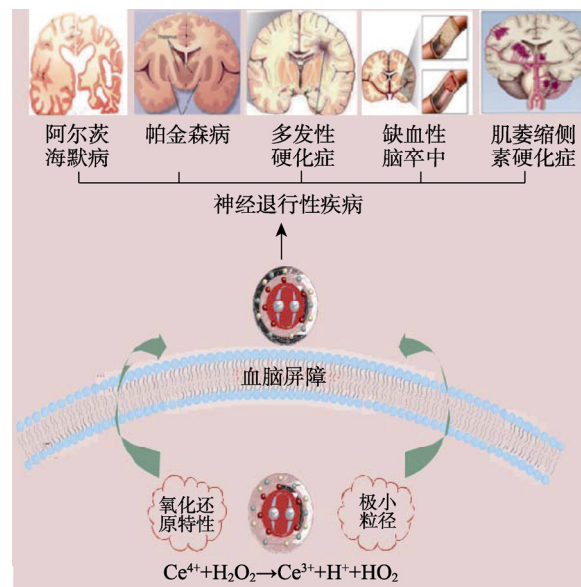


图 6 CeONP 用于有效治疗神经退行性疾病的作用机制
Fig. 6 Mechanism of CeONP for the effective treatment of neurodegenerative diseases

由基产生异常和氧化应激增加^[44]。Bailey 等^[45]利用大鼠轻度侧液叩击脑损伤的体内模型,测试 CeONP 在 TBI 组织培养模型中改善生存和信号功能的能力。表明 CeONP 增加神经元存活和保留细胞内游离信号,减少氧化应激,保存内源性钙抗氧化活性,并改善大鼠 TBI 后的认知功能,具有减轻轻度 TBI 的神经病理影响和改变恢复过程的潜力。

4.2.2 缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是世界上导致严重残疾甚至死亡的主要原因之一,缺血性脑卒中患者的高死亡率和致残率给个人、家庭和整个社会带来沉重的负担^[46]。脑卒中过程中产生的过度 ROS 会导致氧化损伤,破坏脑血管和神经网络,并伴有缺血性损伤和血脑屏障破坏的症状^[47-48],具体机制见图 7。CeONP 具有跨血脑屏障的高渗透性,可通过清除 ROS 和减少细胞凋亡防止缺血性中风, He 等^[49]设计了一种具有生物活性的咪唑盐骨架-8-封端的 CeONP,该纳米系统有效抑制大脑中动脉闭塞小鼠脑组织脂质过氧化,并通过抑制星形胶质细胞的活化和促炎细胞因子的分泌来抑制炎症和免疫反应引起的损伤,从而在脑神经保护治疗中取得了满意的预防和治疗效果。Bao 等^[50]利用脑缺血的小鼠海马脑片模型,发现 CeONP 可减少约 50%的缺血性细胞死亡, CeONP 处理可显著降低缺血诱导的 3-硝基酪氨酸水平,3-硝基酪氨酸是过氧亚硝酸盐自由基诱导的蛋白质中酪氨酸残基修饰的代表。表明清除过氧化亚硝酸根可能是 CeONP 减轻缺血性脑损伤的一个重要机制。

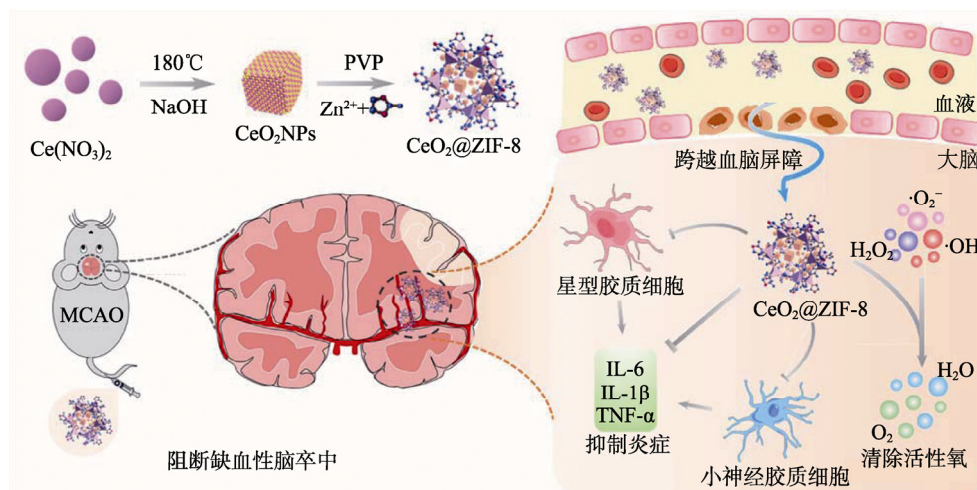


图 7 $\text{CeO}_2@\text{ZIF-8}$ 对缺血性脑卒中再灌注损伤的神经保护作用机制^[48]

Fig. 7 Neuroprotective mechanism of $\text{CeO}_2@\text{ZIF-8}$ on reperfusion injury of ischemic stroke^[48]

4.2.3 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) 随着社会人口老龄化进程加剧, AD 已成为常见的神经退行性疾病, 对患者及家庭造成较大影响^[51]。神经元线粒体功能障碍和氧化应激密切相关^[52], 线粒体功能障碍可导致 ROS 水平异常, 进而导致神经细胞死亡, 将 CeONP 靶向到线粒体是一种很有前途的治疗神经退行性疾病的方法, 治疗 AD 线粒体抗氧化剂 TPP-CeONP 的设计、合成和表征见图 8。Kwon 等^[53]设计并合成了定位于线粒体抑制神经元死亡的三苯基膦酸 CeONP, 在 5XFAD 转基因 AD 小鼠模型中, TPP-CeONP 减轻了在小鼠中观察到的反应性胶质增生和线粒体形态学损伤, 还进行 Morris 水迷宫试验, 评估是否能改善转基因 AD 小鼠的认知功能, 结果显示相对于对照组, 第 5 周后给药组在目标象限的时间明显缩短, 游泳速度快, 跨越平台的次数多。保护线粒体免受 ROS 氧化应激对 AD 的预防和早期治疗非常有意义, 未来可能成为治疗 AD 的潜在候选药物。

4.2.4 帕金森症(parkinson's disease, PD) PD 是常见的中老年神经系统退行性疾病, 临床上以静止性

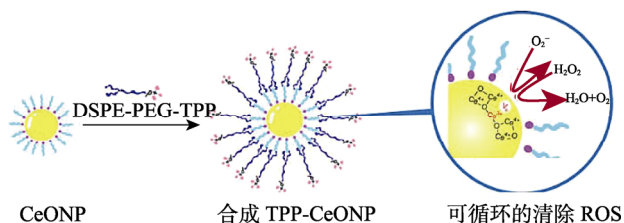


图 8 治疗阿尔茨海默病线粒体抗氧化剂 TPP-CeONP 的设计、合成和表征^[52]

Fig. 8 Design, synthesis, and characterization of the mitochondrial antioxidant TPP-CeONP in the treatment of Alzheimer's disease^[52]

震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍为主要特征^[54]。Hegazy 等^[55]评估 CeONP 治疗是否能减轻 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA) 诱导的大鼠神经毒性和神经生化缺陷, 在损伤后第 3 周腹腔注射 0.5 或 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 CeONP, 处死对纹状体多巴胺水平, 氧化应激标志物进行生化分析。结果发现不同剂量的 CeONP 对 6-OHDA 注射所致的运动功能障碍有不同程度的改善作用。0.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的 CeONP 几乎可以逆转神经生化紊乱, 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 CeONP 可部分改善纹状体多巴胺, 减少细胞凋亡, 但对氧化应激无明显影响。说明 CeONP 对 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠具有一定治疗作用, 其抗氧化和抗凋亡作用可能是纹状体多巴胺水平升高和运动能力改善的机制之一。人 α -突触核蛋白(human alpha synuclein, α -syn)是一种小脂质结合蛋白, 主要位于突触前末端, 是 PD 患者神经元中不溶性胞质聚集物 Lewy 小体的主要成分^[56]。虽然 α -syn 的确切功能尚不清楚, 但它似乎参与了神经元突触囊泡运输网络的调节, 其功能紊乱是 PD 发生的关键性因素^[57]。Ruotolo 等^[58]观察到 α -syn 吸附在 CeONP 表面, CeONP 以剂量依赖性的方式显著降低 α -syn 诱导的毒性, 抑制胞浆 α -syn 聚集。此外, CeONP 抵消了 α -syn 诱导的线粒体功能障碍, 降低酵母细胞中 ROS 的产生, 表明 CeONP 不仅作为自由基清除剂, 而且通过与 α -syn 在体内的直接作用, 成为 α -syn 毒性的抑制剂。

4.2.5 多发性硬化症(multiple sclerosis, MS) MS 是一种局灶性脱髓鞘斑块和贯穿大脑和脊髓的神

经丢失的自身免疫性疾病。Heckman^[59]等用柠檬酸修饰的 CeONP 对 MS 模型小鼠进行初步研究,通过转子、挂线和平衡木等日常测试来估计,发现与空白组相比 CeONP 注射组的小鼠运动性能有所改善。Heckman 等^[60]合成了具有较小直径 (2.9 nm) 和负电位的独特 CeONP,在自由基介导的氧化损伤诱导的 MS 小鼠模型中,观察其生物学效应,当这种制剂静脉注射时,它能到达大脑并清除 ROS,减轻小鼠的临床症状和运动缺陷。

5 潜在毒性

CeONP 的毒性研究是能否应用于生物体内的关键。目前,已经报道了 CeONP 的一些不良反应。当 CeONP 在体内聚集达到一定浓度时会对机体产生不良反应, Kumari^[61]等人使用急性口服暴露的 ♀Wistar 大鼠来评估 CeONP 的基因毒性。结果表明,高剂量(1 000 mg·kg⁻¹)的 CeONP 引起了外周血白细胞和肝细胞显著 DNA 损伤。Ma^[62]等人在 ♂大鼠肠内持续长期注射大量 CeONP,结果表明, CeONP 能激活原炎症细胞因子 IL-12 的分泌。这些对持续的肺炎症和细胞信号的肺反应可能会导致肺纤维化。CeONP 的毒性机制需要进行长期、细致、系统的考察,寻求 CeONP 安全有效无毒的作用方式,这将是以后需要共同关注研究的重点,尤其是在医学领域应用,要保证 CeONP 在不造成机体损伤情况下发挥其性能。

表 1 关于涉及的 CeONP 在医药领域研究中的文献

Tab. 1 Literature on CeONP involved in the medical field

测试类型	细胞系/动物模型	用途	引用
体外	原发性人类皮肤成纤维细胞	线粒体代谢的改变	[63]
	BV-2 和 PC-12	小胶质细胞的表型活化	[64]
	A375	与多霉素联合进行癌症治疗	[65]
	THP-1	评价 CeONPs 的 ROS 清除能力	[66]
	BY-2	自噬介导的 CeONPs 的抗氧化剂和基因组保护作用	[67]
体内	XFAD 老鼠	抑制阿尔茨海默病中的神经元死亡	[68]
	裸鼠	减少卵巢癌中的肿瘤生长	[69]
	P23H-1 大鼠	预防常染色体显性色素性视网膜炎的光感受器细胞丢失	[70]
	Wistar 鼠	对肥胖症的治疗	[71]
	SD 大鼠	肝缺血再灌注损伤的预防性治疗	[72]

6 总结与展望

铈是镧系元素中一种丰富的稀土金属, CeONP 是一种纳米级别稀土金属氧化物,同时具有纳米

材料和金属氧化物的物理、化学和生物学性质,已开始应用于生物医学领域,关于涉及的 CeONP 在医学领域研究中的文献见表 1。其晶体结构是一种典型的萤石型结构, CeONP 表面氧空位的存在所产生的晶格缺陷导致氧化还原反应中 CeO₂ 和 CeO_{2-x} 之间的转换,其广泛的抗氧化活性和表面自我再生能力使其成为体内 ROS 的有力治疗剂。

虽然 CeONP 的生物模拟活性在体外得到了广泛的研究,但体内相互作用、生物分布及降解尚不完全清楚,在将其应用于生物医学领域前,仍需进行系统的探索及长期动物模型试验。在不损害其生物效应的前提下,用适当的生物相容性和可生物降解的有机化合物进行涂层,设计出改善分散性、减少团聚和降低蛋白质相互作用的 CeONP,未来可对 CeONP 的包封潜力及其与其他药物协同治疗作用进行研究。此外, CeONP 作为不可降解纳米材料,存在一定的健康风险。为了实现纳米药物的临床应用,对其进行详细全面的毒性评价和生物学效应研究也是在未来必须考虑的重要因素。总之, CeONP 作为一种潜在的纳米药物在生物医学方面展现出良好的应用前景,仍需进一步探索其在生物医学领域的研究和临床应用开发新的有效治疗策略。

REFERENCES

- [1] XU C, QU X G. Cerium oxide nanoparticle: A remarkably versatile rare earth nanomaterial for biological applications [J]. NPG Asia Mater, 2014, 6(3): e90. Doi: 10.1038/am.2013.88.
- [2] NELSON B C, JOHNSON M E, WALKER M L, et al. Antioxidant cerium oxide nanoparticles in biology and medicine[J]. Antioxidants (Basel), 2016, 5(2): E15. Doi: 10.3390/antiox5020015.
- [3] 肖煜峰. 在胃癌进展中的机制研究及氧化铈纳米颗粒治疗胃癌的研究[D]. 第三军医大学, 2016.
- [4] WALKEY C, DAS S, SEAL S, et al. Catalytic properties and biomedical applications of cerium oxide nanoparticles[J]. Environ Sci Nano, 2015, 2(1): 33-53.
- [5] CELARDO I, PEDERSEN J Z, TRAVERSA E, et al. Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles[J]. Nanoscale, 2011, 3(4): 1411-1420.
- [6] 于晓芳. 二氧化铈超细纳米线及其复合材料的制备与性能研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2015.
- [7] XUE Y F, BALMURI S R, PATEL A, et al. Synthesis, physico-chemical characterization, and antioxidant effect of PEGylated cerium oxide nanoparticles[J]. Drug Deliv Transl Res, 2018, 8(2): 357-367.

- [8] ANDREI V, SHARPE E, VASILESCU A, et al. A single use electrochemical sensor based on biomimetic nanoceria for the detection of wine antioxidants[J]. *Talanta*, 2016(156/157): 112-118.
- [9] CHEN S Z, HOU Y J, CHENG G, et al. Cerium oxide nanoparticles protect endothelial cells from apoptosis induced by oxidative stress[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2013, 154(1): 156-166.
- [10] RUBIO L, ANNANGI B, VILA L, et al. Antioxidant and anti-genotoxic properties of cerium oxide nanoparticles in a pulmonary-like cell system[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(2): 269-278.
- [11] RANJBAR A, SOLEIMANI ASL S, FIROZIAN F, et al. Role of cerium oxide nanoparticles in a paraquat-induced model of oxidative stress: Emergence of neuroprotective results in the brain[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(3): 420-427.
- [12] ELSHAER S S, SALAHELDIN T A, SAIED N M, et al. *In vivo* ameliorative effect of cerium oxide nanoparticles in isoproterenol-induced cardiac toxicity[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2017, 69(7): 435-441.
- [13] ABDELHAMID A M, MAHMOUD S S, ABDELRAHMAN A E, et al. Protective effect of cerium oxide nanoparticles on cisplatin and oxaliplatin primary toxicities in male albino rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(12): 2411-2425.
- [14] DOWDING J M, DAS S, KUMAR A, et al. Cellular interaction and toxicity depend on physicochemical properties and surface modification of redox-active nanomaterials[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(6): 4855-4868.
- [15] WANG L P, DENG G Y, XU S L. Research progress of anti-tumor activity of double indole alkaloids[J]. *Chin J Antibiotics*, 2020, 6(7): 41-47.
- [16] INBARAJ B S, CHEN B H. An overview on recent *in vivo* biological application of cerium oxide nanoparticles[J]. *Asian J Pharm Sci*(亚洲药物制剂科学: 英文版), 2020, 15(5): 558-575.
- [17] CHARBGOO F, AHMAD M B, DARROUDI M. Cerium oxide nanoparticles: Green synthesis and biological applications[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017(12): 1401-1413.
- [18] SACK-ZSCHAUER M, KARAMAN-APLAK E, WYRICH C, et al. Efficacy of different compositions of cerium oxide nanoparticles in tumor-stroma interaction[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2017, 13(12): 1735-1746.
- [19] DATTA A, MISHRA S, MANNA K, et al. Pro-oxidant therapeutic activities of cerium oxide nanoparticles in colorectal carcinoma cells[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(17): 9714-9723.
- [20] XIAO Y F, LI J M, WANG S M, et al. Cerium oxide nanoparticles inhibit the migration and proliferation of gastric cancer by increasing DHX15 expression[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016(11): 3023-3034.
- [21] JIANG Y T, WANG C D, ZHOU S T. Targeting tumor microenvironment in ovarian cancer: Premise and promise[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188361. Doi: 10.1016/j.bbcan.2020.188361.
- [22] GIRI S, KARAKOTI A, GRAHAM R P, et al. Nanoceria: A rare-earth nanoparticle as a novel anti-angiogenic therapeutic agent in ovarian cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54578. Doi: 10.1371/journal.pone.0054578.
- [23] HIJAZ M, DAS S, MERT I, et al. Folic acid tagged nanoceria as a novel therapeutic agent in ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016(16): 220. Doi: 10.1186/s12885-016-2206-4.
- [24] BELLIO P, LUZI C, MANCINI A, et al. Cerium oxide nanoparticles as potential antibiotic adjuvant. Effects of CeO₂ nanoparticles on bacterial outer membrane permeability[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, 1860(11): 2428-2435.
- [25] LIU Y N, LI X F, JIANG A W, et al. Research progress of antibacterial activity and application of the fosfomycin[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2020, 37(10): 1269-1275.
- [26] ZHANG M Z, ZHANG C, ZHAI X Y, et al. Antibacterial mechanism and activity of cerium oxide nanoparticles[J]. *Sci China Mater*, 2019, 62(11): 1727-1739.
- [27] MATTHIJS S, VANDER WAUVEN C, CORNU B, et al. Antimicrobial properties of *Pseudomonas* strains producing the antibiotic mupirocin[J]. *Res Microbiol*, 2014, 165(8): 695-704.
- [28] WANG Q, PEREZ J M, WEBSTER T J. Inhibited growth of *Pseudomonas aeruginosa* by dextran-and polyacrylic acid-coated ceria nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013(8): 3395-3399.
- [29] POP O L, MESAROS A, VODNAR D C, et al. Cerium oxide nanoparticles and their efficient antibacterial application *in vitro* against gram-positive and gram-negative pathogens[J]. *Nanomaterials(Basel)*, 2020, 10(8): E1614. Doi: 10.3390/nano10081614.
- [30] MARIA MAGDALANE C, KAVIYARASU K, RAJA A, et al. Photocatalytic decomposition effect of erbium doped cerium oxide nanostructures driven by visible light irradiation: Investigation of cytotoxicity, antibacterial growth inhibition using catalyst[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2018(185): 275-282.
- [31] LI X, QI M L, SUN X L, et al. Surface treatments on titanium implants via nanostructured ceria for antibacterial and anti-inflammatory capabilities[J]. *Acta Biomater*, 2019(94): 627-643.
- [32] THAKUR N, MANNA P, DAS J. Synthesis and biomedical applications of nanoceria, a redox active nanoparticle[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 84. Doi: 10.1186/s12951-019-0516-9.
- [33] QIU H, PU F, LIU Z W, et al. Depriving bacterial adhesion-related molecule to inhibit biofilm formation using CeO₂-decorated metal-organic frameworks[J]. *Small*, 2019, 15(36): 1901251.

e1902522. Doi: 10.1002/sml.201902522.

- [34] MASADEH M M, KARASNEH G A, AL-AKHRAS M A, et al. Cerium oxide and iron oxide nanoparticles abolish the antibacterial activity of ciprofloxacin against gram positive and gram negative biofilm bacteria[J]. Cytotechnology, 2015, 67(3): 427-435.
- [35] WONG L L, PYE Q N, CHEN L J, et al. Defining the catalytic activity of nanoceria in the P23H-1 rat, a photoreceptor degeneration model[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0121977. Doi: 10.1371/journal.pone.0121977.
- [36] FIORANI L, PASSACANTANDO M, SANTUCCI S, et al. Cerium oxide nanoparticles reduce microglial activation and neurodegenerative events in light damaged *Retina*[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140387. Doi: 10.1371/journal.pone.0140387.
- [37] CAI X, SEAL S, MCGINNIS J F. Sustained inhibition of neovascularization in vldlr^{-/-} mice following intravitreal injection of cerium oxide nanoparticles and the role of the ASK₁-P38/JNK-NF- κ B pathway[J]. Biomaterials, 2014, 35(1): 249-258.
- [38] ZHOU X H, WONG L L, KARAKOTI A S, et al. Nanoceria inhibit the development and promote the regression of pathologic retinal neovascularization in the Vldlr knockout mouse[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e16733. Doi: 10.1371/journal.pone.0016733.
- [39] PALOCZI J, VARGA Z V, HASKO G, et al. Neuroprotection in oxidative stress-related neurodegenerative diseases: Role of endocannabinoid system modulation[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29(1): 75-108.
- [40] HECKMAN K L, DECOTEAU W, ESTEVEZ A, et al. Custom cerium oxide nanoparticles protect against a free radical mediated autoimmune degenerative disease in the brain [J]. ACS Nano, 2013, 7(12): 10582-10596.
- [41] EITAN E, HUTCHISON E R, GREIG N H, et al. Combination therapy with lenalidomide and nanoceria ameliorates CNS autoimmunity[J]. Exp Neurol, 2015(273): 151-160.
- [42] NAZ S, BEACH J, HECKERT B, et al. Cerium oxide nanoparticles: A 'radical' approach to neurodegenerative disease treatment[J]. Nanomedicine (Lond), 2017, 12(5): 545-553.
- [43] DAHLE J T, ARAI Y. Environmental geochemistry of cerium: Applications and toxicology of cerium oxide nanoparticles[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(2): 1253-1278.
- [44] SUN J J, WANG Y L, HAO W Y, et al. Advances in the treatment of traumatic brain injury by ARP inhibitors[J]. Milit Med, 2020, 44(6): 475-480.
- [45] BAILEY Z S, NILSON E, BATES J A, et al. Cerium oxide nanoparticles improve outcome after *in vitro* and *in vivo* mild traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2020, 37(12): 1452-1462.
- [46] ZHOU D, FANG T, LU L Q, et al. Neuroprotective potential of cerium oxide nanoparticles for focal cerebral ischemic stroke[J]. J Huazhong Univ Sci Technol, 2016, 36(4): 480-486.
- [47] GAO Y T, CHEN X B, LIU H L. A facile approach for synthesis of nano-CeO₂ particles loaded co-polymer matrix and their colossal role for blood-brain barrier permeability in Cerebral Ischemia[J]. J Photochem Photobiol B, 2018(187): 184-189.
- [48] QIN S R, TANG H L, LI W, et al. Research progress of the prevention and treatment of ischemic stroke by berberine based on AMPK and its downstream targets[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(4): 489-494.
- [49] HE L Z, HUANG G N, LIU H X, et al. Highly bioactive zeolitic imidazolate framework-8-capped nanotherapeutics for efficient reversal of reperfusion-induced injury in ischemic stroke[J]. Sci Adv, 2020, 6(12): eaay9751. Doi: 10.1126/sciadv.aay9751.
- [50] BAO Q Q, HU P, XU Y Y, et al. Simultaneous blood-brain barrier crossing and protection for stroke treatment based on edaravone-loaded ceria nanoparticles[J]. ACS Nano, 2018, 12(7): 6794-6805.
- [51] XU Z X, YU C, CHEN J J, et al. Study on effects of curcumin on learning and memory ability, hippocampal structure and α 1-42 and tau protein cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease model rats[J]. Milit Med, 2016, 40(2): 113-116.
- [52] BRISTON T, HICKS A R. Mitochondrial dysfunction and neurodegenerative proteinopathies: Mechanisms and prospects for therapeutic intervention[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(4): 829-842.
- [53] KWON H J, CHA M Y, KIM D, et al. Mitochondria-targeting ceria nanoparticles as antioxidants for Alzheimer's disease[J]. ACS Nano, 2016, 10(2): 2860-2870.
- [54] KAUSHIK A C, BHARADWAJ S, KUMAR S, et al. Nano-particle mediated inhibition of Parkinson's disease using computational biology approach[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9169. Doi: 10.1038/s41598-018-27580-1.
- [55] HEGAZY M A, MAKLAD H M, SAMY D M, et al. Cerium oxide nanoparticles could ameliorate behavioral and neurochemical impairments in 6-hydroxydopamine induced Parkinson's disease in rats[J]. Neurochem Int, 2017(108): 361-371.
- [56] SWEENEY P, PARK H, BAUMANN M, et al. Protein misfolding in neurodegenerative diseases: Implications and strategies[J]. Transl Neurodegener, 2017(6): 6. Doi: 10.1186/s40035-017-0077-5.eCollection 2017.
- [57] YANG W W, YU W J, LI X R, et al. Alpha-synuclein differentially reduces surface expression of *N*-methyl-D-aspartate receptors in the aging human brain[J]. Neurobiol Aging, 2020(90): 24-32.
- [58] RUOTOLO R, DE GIORGIO G, MINATO I, et al. Cerium oxide nanoparticles rescue α -synuclein-induced toxicity in a yeast model of Parkinson's disease[J]. Nanomaterials(Basel),

2020, 10(2): E235. Doi: 10.3390/nano10020235.

- [59] HECKMAN K L, ESTEVEZ A Y, DECOTEAU W, et al. Variable *in vivo* and *in vitro* biological effects of cerium oxide nanoparticle formulations[J]. *Front Pharmacol*, 2019(10): 1599. Doi: 10.3389/fphar.2019.01599.
- [60] HECKMAN K L, DECOTEAU W, ESTEVEZ A, et al. Custom cerium oxide nanoparticles protect against a free radical mediated autoimmune degenerative disease in the brain[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(12): 10582-10596.
- [61] KUMARI M, KUMARI S I, KAMAL S S K, et al. Genotoxicity assessment of cerium oxide nanoparticles in female Wistar rats after acute oral exposure[J]. *Mutat Res-Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2014, 7(19): 775-776.
- [62] MA J Y, MERCER R R, BARGER M, et al. Induction of pulmonary fibrosis by cerium oxide nanoparticles[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 26(2): 255-264.
- [63] PEZZINI I, MARINO A, DEL TURCO S, et al. Cerium oxide nanoparticles: The regenerative redox machine in bioenergetic imbalance[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(4): 403-416.
- [64] ZENG F, WU X, LI X, et al. Custom-made ceria nanoparticles show a neuroprotective effect by modulating phenotypic polarization of the microglia[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(6): 5808-5812.
- [65] SACK M, ALILI L, KARAMAN E, et al. Combination of conventional chemotherapeutics with redox-active cerium oxide nanoparticles: A novel aspect in cancer therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(7): 1740-1749.
- [66] PATEL P, KANSARA K, SINGH R, et al. Cellular internalization and antioxidant activity of cerium oxide nanoparticles in human monocytic leukemia cells[J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13(3): 39-41.
- [67] SADHU A, GHOSH I, MORIYASU Y, et al. Role of cerium oxide nanoparticle-induced autophagy as a safeguard to exogenous H₂O₂-mediated DNA damage in tobacco BY-2 cells [J]. *Mutagenesis*, 2018, 33(2): 161-177.
- [68] KWON H J, CHA M Y, KIM D, et al. Mitochondria-targeting ceria nanoparticles as antioxidants for Alzheimer's disease[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2860-2870.
- [69] HIJAZ M, DAS S, MERT I, et al. Folic acid tagged nanoceria as a novel therapeutic agent in ovarian cancer. *BMC Cancer*, 2016, 16(5): 220-235.
- [70] WONG L L, PYE Q N, CHEN L, et al. Defining the catalytic activity of nanoceria in the P23H-1 rat, a photoreceptor degeneration model[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121977. Doi: 10.1371/journal.pone.0121977.
- [71] ROCCA A, MOSCAT S, RONCA F, et al. Pilot *in vivo* investigation of cerium oxide nanoparticles as a novel anti-obesity pharmaceutical formulation. *Nanomed[J]. Nanotechnol Biol Med*, 2015, 11(3): 1725-1734.
- [72] MANNE N, ARVAPALLI R, GRAFFEO V A, et al. Prophylactic treatment with cerium oxide nanoparticles attenuate hepatic ischemia reperfusion injury in sprague dawley rats cell[J]. *Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*, 2017, 42(13): 1837-1846.

收稿日期: 2021-02-23

(本文责编: 陈怡心)