

纳米氧化铈抗蒽环类药物心肌损伤作用机制研究进展

孟颖月¹, 韩轩茂^{2*}, 蔺雪峰²(1.包头医学院研究生学院, 内蒙古 包头 014040; 2.内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院, 内蒙古 包头 014040)

摘要: 蒽环类药物产生的剂量依赖性心脏毒性限制了其在肿瘤治疗中的深入应用。最新的动物实验研究表明, 纳米氧化铈协同蒽环类药物可以提高其化疗疗效而不增加心脏正常细胞的损伤。本文通过对纳米氧化铈的生物医学性能和蒽环类药物心脏毒性的相关机制进行介绍, 就纳米氧化铈在蒽环类药物心脏毒性中的抗氧化应激和抗细胞凋亡作用进行综述, 为临床上防治蒽环类药物心脏毒性提供一种可能的策略。

关键词: 蒽环类药物; 心肌损伤; 纳米氧化铈

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)15-2161-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223397

引用本文: 孟颖月, 韩轩茂, 蔺雪峰. 纳米氧化铈抗蒽环类药物心肌损伤作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(15): 2161-2166.

Research Progress on the Mechanism of Cerium Oxide Nanoparticles Against Anthracyclines Myocardial Injury

MENG Yingyue¹, HAN Xuanmao^{2*}, LIN Xuefeng²(1. Graduate School, Baotou Medical College, Baotou 014040, China; 2. First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014040, China)

ABSTRACT: Dose-dependent cardiotoxicity of anthracyclines limits its further use in cancer therapy. Recent animal studies have shown that cerium oxide nanoparticles in conjunction with anthracyclines can improve the efficacy of chemotherapy without increasing the damage to normal heart cells. This article introduces the biomedical properties of cerium oxide nanoparticles and the related mechanisms of cardiotoxicity of anthracyclines, and reviews the anti-oxidative stress and anti-apoptosis effects of cerium oxide nanoparticles in the cardiotoxicity of anthracyclines, so as to provide a possible strategy for clinical prevention and treatment of anthracyclines cardiotoxicity.

KEYWORDS: anthracyclines; myocardial damage; cerium oxide nanoparticles

蒽环类药物作为临床上最常用的化疗药物, 在多种肿瘤的化疗中起到重要作用, 然而蒽环类药物所产生的剂量依赖性心脏毒性却是影响肿瘤幸存者预后的主要难题。随着纳米医学的兴起, 高催化活性和在氧化应激下具备再生能力特性的纳米氧化铈受到生物学界的广泛关注。尤其在肿瘤治疗领域, 越来越多的研究者通过细胞或动物实验证明, 兼具抗氧化和促氧化双重特性的纳米氧化铈, 在与蒽环类药物合用后, 通过促氧化特性协同蒽环类药物的化疗作用, 并且通过抗氧化作用减轻蒽环类药物心脏毒性的发生。本文就纳米氧化铈在蒽环类药物心脏毒性中的抗氧化应激和抗细胞凋亡作用进行综述。

1 纳米氧化铈概述

纳米氧化铈作为一种镧系金属氧化物, 以二氧化铈(CeO_2)和三氧化二铈(Ce_2O_3) 2种氧化物形

式存在, Ce_2O_3 经 CeO_2 还原后得到, 铈(Ce)从+3价变为+4价^[1]。它主要是通过沉淀法、水热法、绿色/生物定向合成等方法制备的粒子粒径在纳米级别的一种纳米颗粒。不同的制备方法或与其他金属元素的掺杂决定了所合成的纳米氧化铈的粒径大小, $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 比例, Ce^{3+} 到 Ce^{4+} 转化的能力、形状、比表面积, 而这些不同的物理化学性能又赋予了纳米氧化铈不同的生物学应用^[2-3]。有文献指出, 纳米氧化铈的粒径越小, 比表面积越大, 晶粒表面的氧空位缺陷越多, Ce^{3+} 的含量越高, 其抗氧化的能力越高^[4];但也有文献指出, 当钆(Gd)以一定比例掺杂增加纳米氧化铈 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 比例, 却会降低 Ce^{3+} 到 Ce^{4+} 转变的能力和抗氧化性能, 并且提出其生物活性的发挥取决于 Ce^{3+} 到 Ce^{4+} 转化的能力而不是 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 比例^[3]。现有研究表明, 纳米氧化铈有3个独特的性能: ①不同的亚细胞

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08068, 2023MS08040)

作者简介: 孟颖月, 女, 硕士生

E-mail: 2550529853@qq.com

*通信作者: 韩轩茂, 男, 博士, 主任医师

E-mail:

hanxuanmao123@163.com

定位和不同的 pH 环境决定了纳米氧化铈的促氧化或抗氧化活性：在肿瘤的细胞内酸性 pH 环境中，表现为促氧化作用而杀伤肿瘤细胞；而在正常细胞的中性 pH 环境中，表现为抗氧化作用从而保护正常细胞免受抗肿瘤药的不良反应^[5-7]；②纳米氧化铈具有良好的可逆的自催化反应循环， Ce^{3+} 被活性氧(reactive oxygen species, ROS)氧化为 Ce^{4+} 后，会再生为 Ce^{3+} ，2个价态之间的快速转化可以为受到氧化应激损伤的细胞提供高效且持久的保护能力^[8]；③纳米氧化铈具有多重酶学模仿活性(如：超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶)^[9-11]，优于传统的只能清除一种 ROS/活性氮的抗氧化剂。目前，基于上述特性，研究者认为纳米氧化铈有望作为传统化疗药物的补充，与化疗药物联合，发挥促凋亡和氧化损伤的协同效应，通过改善传统化疗药物的药动学特性，提高化疗药物的抗肿瘤效率，降低不良反应^[12-13]。关于纳米氧化铈生物安全性和遗传毒性的评估仍不清晰，主要的影响因素有药物的合成方法、暴露时间、给药途径、给药浓度、表面修饰等^[14-15]。综合来说，在合适的浓度范围下，纳米氧化铈是一种生物毒性低、生物相容性良好、抗氧化性强的新型抗氧化药物，可以广泛用于氧化应激性疾病的治疗。

2 蒽环类药物致心脏毒性的分子机制

蒽环类药物作为常用的实体肿瘤和血液系统肿瘤的抗肿瘤药物，因引起剂量依赖性的不可逆的心脏毒性而限制了其在临床中的使用，因此，积极探究蒽环类药物心脏毒性的相关分子机制是开发针对特定靶点药物，提高蒽环类药物化疗效果，降低心脏毒性的必要前提。现有文献表明，蒽环类药物心脏毒性是一个多因素参与的复杂过程，如炎症、细胞凋亡、细胞焦亡、氧化应激、钙超载、自噬、铁死亡，这些机制的核心多为自由基介导的氧化应激^[16]。关于氧化应激的可能机制有：①心肌细胞富含线粒体，蒽环类药物因为线粒体的环状和共价封闭性质而插入线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)中，并因与线粒体内膜上的心磷脂亲和力高，最终导致线粒体结构和功能异常引发心脏氧化应激损伤^[17]。②有文献报道蒽环类药物作用于心肌细胞后，核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)发生核移位，促进下游血红素加氧酶(heme

oxygenase 1, Hox1)上调，催化血红素降解，细胞内游离铁增多，最终线粒体铁累积引发线粒体膜脂质过氧化，而使用右丙亚胺螯合游离铁可显著减少铁超载触发的氧化应激损伤，降低心脏毒性^[18]。③蒽环类药物中的代表药物多柔比星(doxorubicin, DOX)与心脏组织中特异性表达的拓扑异构酶 II β (topoisomerase II β , TOP II β)结合，形成 TOP2 β -DOX-DNA 三元复合物，不仅会导致关键的抗氧化酶(即超氧化物歧化酶、谷胱甘肽、过氧化物酶等)转录物显著减少，还会导致参与维持线粒体结构和功能正常的基因转录物减少，这也最终导致心脏对毒性氧自由基的长期暴露^[19]。④蒽环类药物在体内代谢后产生超氧阴离子($\text{O}_2^{\cdot-}$)、羟基自由基($\text{OH}\cdot$)等，这些 ROS 分子会导致对心肌细胞中关键生物大分子(DNA、RNA、蛋白质和膜脂)的氧化还原修饰，并使它们丧失主要的生理功能^[20]。从参与氧化应激的信号通路层面来说，蒽环类药物通过抑制 Nrf-2/HO-1^[21]，SIRT1/p38MAPK/PGC1- α 等^[22]信号通路下调关键抗氧化酶表达，使心肌细胞内抗氧化剂与活性氧之间失衡，致心脏毒性的发生。综上，ROS 积聚、线粒体结构受损、DNA 断裂，这些因素最终将导致细胞凋亡的发生。细胞凋亡作为一种程序性的细胞死亡方式，内质网通路、线粒体通路、死亡受体通路，这三大通路与氧化应激的通路之间彼此交叉，构成庞大复杂的信号网络。文献指出，蒽环类药物诱导 ROS 产生后，激活氧化还原敏感的核因子 B(nuclear factor- κB , NF- κB)，它直接激活 Fas 配体、c-Myc、P53 等凋亡基因，下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达，并且激活与多种心脏疾病有关的促炎细胞因子释放，导致心肌细胞凋亡^[21]；此外，ROS 大量积聚，还会导致线粒体结构受损，线粒体膜通透性增加，释放可溶性膜间隙蛋白，启动 caspase 级联反应完成内源性线粒体依赖性细胞凋亡途径。多柔比星心肌损伤的分子机制见图 1。

3 线粒体是蒽环类药物与纳米氧化铈的共同作用靶点

线粒体作为氧化磷酸化的细胞器，一方面产生 ATP 满足心脏特殊的能量需求，另一方面产生的 ROS 副产物导致线粒体功能障碍。线粒体是蒽环类药物心脏毒性中损伤最严重的细胞器，DOX 可引起线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放，从而导致线粒体通透

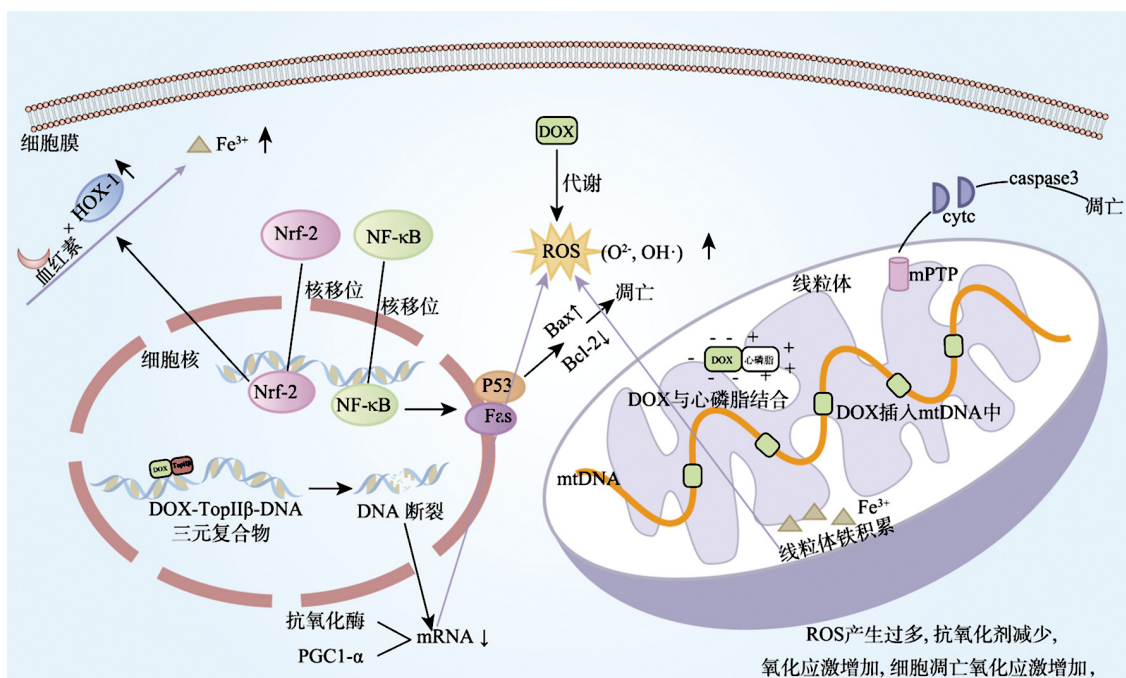


图1 多柔比星心肌损伤分子机制
Fig. 1 Molecular mechanism of doxorubicin in myocardial injury

性增加，释放细胞色素 C(Cytochrome C, CytC)，加重氧化应激的同时，触发细胞凋亡的发生^[23]。现有文献指出纳米氧化铈通过与亲脂性阳离子三苯基磷(triphenylphosphine, TPP)结合，可以特异性靶向线粒体，通过表面 Ce^{3+} 的还原性能和抗氧化酶模拟活性对抗线粒体氧化应激损伤，进而保护阿尔茨海默病模型鼠的神经细胞^[24]。另外有研究表明，在促炎刺激下，纳米氧化铈可以增加脂肪细胞和骨骼肌肌管内线粒体含量，使这 2 种组织对胰岛素增敏，减少氧化应激和胰岛素抵抗的发生^[25]。Ibrahim 等^[26]的一项研究发现，纳米氧化铈可以在肝脏细胞线粒体中定位，通过增强自身抗氧化作用拮抗蒽环类药物肝脏毒性。过氧化物酶体增殖物受体共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha, PGC1- α)作为参与维持线粒体结构和功能正常的基因，在蒽环类药物心肌病中被发现表达下调^[19]，而在纳米氧化铈处理的缺血性脑梗死中表达上调^[27]。除了在线粒体的定位外，纳米氧化铈已被证明还可以在内质网、溶酶体，甚至细胞核中积聚，如此广泛的细胞内分布使纳米氧化铈可以针对不同的氧化应激机制发挥保护作用^[28]。

4 纳米氧化铈抗蒽环类药物所致的心肌氧化应激损伤和细胞凋亡

Swetha 等^[29]的在体动物实验研究表明，相同

剂量的纳米氧化铈，在蒽环类药物给药前加入比给药后加入产生的心脏保护效果更好，并推测心脏保护的可能机制是通过减少脂质过氧化产物丙二醛水平抑制氧化应激反应和增加内源性抗氧化剂谷胱甘肽和过氧化氢酶含量。Tian 等^[30]则证实富含表面缺陷的纳米氧化铈(PN- CeO_2)相较于无孔纳米氧化铈(NR- CeO_2)和普通的纳米氧化铈粒子(NP- CeO_2)而言，具有最高表面 Ce^{3+} 含量和最大比表面积，因而显示出最高的 ROS 降解能力。PN- CeO_2 可以被 H9C2 心肌细胞内吞，并可以在包括心肌组织在内的多种器官中分布，通过减少 ROS 和 Caspase3 的产生，拮抗蒽环类药物引起的心脏氧化应激损伤和细胞凋亡。体外细胞实验层面：蒽环类药物和纳米氧化铈通过碳酸钙负载后所合成的一种 pH 敏感的抗肿瘤治疗微粒体，其中的组分纳米氧化铈在 pH 为 7.4 时发挥抗氧化特性保护蒽环类药物诱导的 H9C2 心肌细胞损伤，而在 pH 为 6 时发挥促氧化特性协同蒽环类药物杀伤骨肉瘤细胞^[31]；另一项来自 Sulthana 等^[32]的研究发现，通过制备聚丙烯酸包覆的纳米氧化铈作为 DOX 与 Hsp90 抑制剂(GT)的有效载体，表面经叶酸修饰后合成功能性的纳米铈(functional nanoceria, FNC)，可以被高表达叶酸受体的非小细胞肺癌细胞内化，在酸性 pH 环境下化疗药物释放，ROS 产生增多，最终导致更多的肿瘤细胞坏死；但对于叶酸

受体阴性的健康 H9C2 心肌细胞而言, FNC 没有被细胞内化或内化很少, 且在生理 pH 环境下, 两大化疗药物没有释放。因此功能性 FNC 在生理 pH 下的稳定性及对肿瘤细胞的靶向性最大限度地减少了蒽环类药物的心脏毒性^[32]。作用机制见图 2。

5 纳米氧化铈在其他心脏疾病中发挥抗氧化应激的药理作用

氧化应激不仅是参与蒽环类药物心脏毒性的核心机制, 在其他心脏疾病中也扮演着重要的通路致因作用。因此探究纳米氧化铈在其他氧化应激相关性心脏疾病中的抗氧化作用, 可以为纳米氧化铈在肿瘤心脏病领域开展深入应用提供新的思考。有文献指出: 纳米氧化铈可以通过抑制 ROS 产生和抗氧化剂耗竭来阻止香烟烟雾提取物诱导的 H9C2 心肌细胞氧化应激损伤^[33]; 心脏祖细胞的增殖分化特性区别于普通心肌细胞的不可再生性, 是作为心脏再生医学中的自体细胞来源, 在体外培养中对环境中的 ROS 含量要求严格, 已证明纳米氧化铈作为一种有效的抗氧化剂可以保护心脏祖细胞免受过氧化氢诱导的氧化应激损伤, 并且不影响它的增殖和分化特性^[34]; 此外, 纳米氧化铈在单核细胞趋化蛋白-1 转基因小鼠中发挥抗氧化特性, 显著抑制了 MCP 小鼠进行性左心功

能障碍和扩张^[35]; 在易患动脉粥样硬化的载脂蛋白 E 缺陷(ApoE^{-/-})模型鼠中, 纳米氧化铈经掺锆(Zr)氧化还原修饰后会增加巨噬细胞源性泡沫细胞斑块含量, 这样虽会增加斑块破裂的风险, 但对心血管的整体影响较小^[3]。

6 纳米氧化铈通过多种信号通路执行抗氧化应激的药理作用

纳米氧化铈通过促进胞质中 Nrf-2 核转位, 上调关键抗氧化酶 HO-1 基因表达, 拮抗 D-半乳糖/脂多糖诱导的肝细胞氧化应激损伤^[36]; 纳米氧化铈预处理人皮肤成纤维细胞(human skin fibroblasts, HSFs)后, 通过调节 MAPK 信号转导途径, 抑制 JNKs 和 c-Jun 的磷酸化, 进而减少紫外线照射后基质金属蛋白酶的产生对抗皮肤老化^[37]。牙周炎是一种由于过量 ROS 介导的氧化应激的炎症性疾病, 纳米氧化铈通过抑制 MAPK-NFκB 信号通路和激活 Nrf-2/HO-1 通路, 显著减轻大鼠牙周炎模型牙槽骨吸收^[38]。Taha 等^[39]的一项实验证明, 纳米氧化铈通过上调 SIRT-1, 一方面激活 PGC1-α 和 Nrf-2 的表达, 清除 ROS, 抑制氧化应激; 另一方面抑制 NFκB 的表达和其下游促炎因子(TNF-α、IL-6、IL-1β)的释放, 最终减少 DOX 诱导的神经毒性的发生。

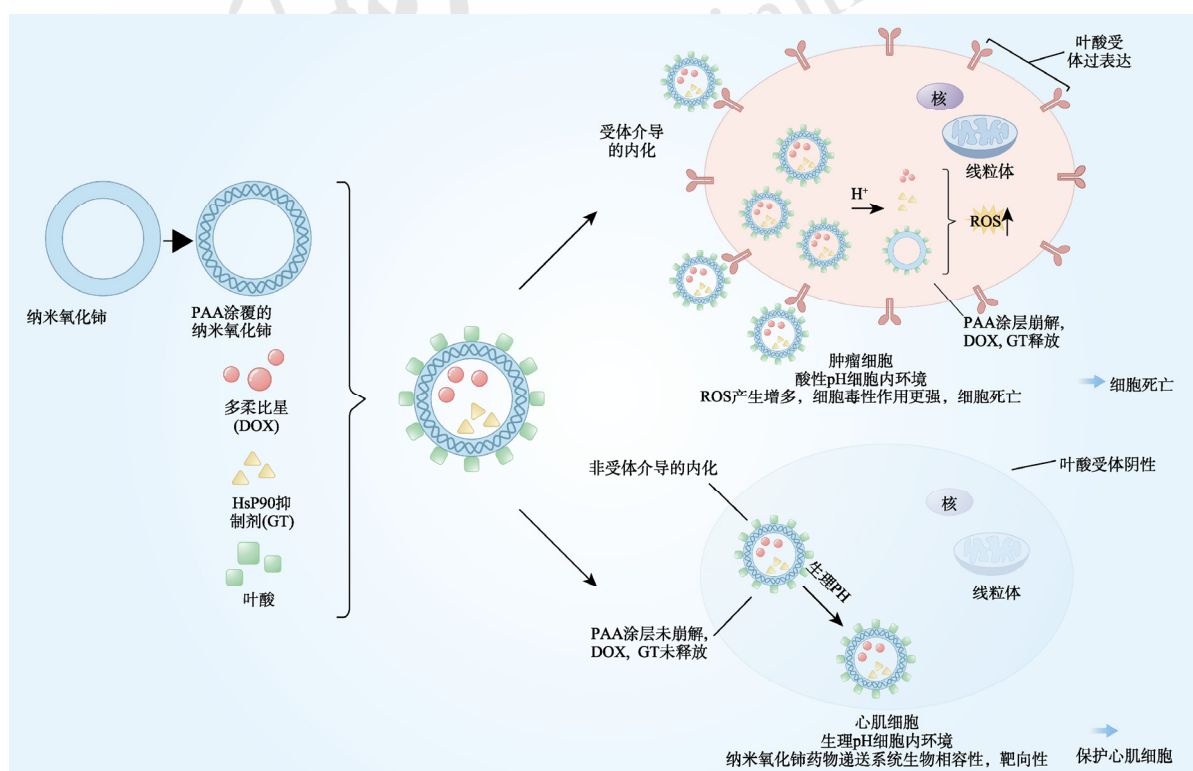


图 2 FNC 增强化疗作用和保护心肌细胞的机制

Fig. 2 FNC enhances the effect of chemotherapy and protects cardiomyocytes

7 总结与展望

随着蒽环类化疗药物的应用,许多肿瘤患者的生存时间有所提高,然而蒽环类药物剂量累积性的不可逆性的心脏毒性却成为影响肿瘤幸存者预后的新的难题。蒽环类药物作用于心肌细胞后,由于心肌细胞抗氧化防御不足,线粒体含量高和有氧代谢高等因素导致氧化应激和细胞凋亡的发生。右丙亚胺作为临床上唯一有循证依据支持的蒽环类药物心脏保护剂,有文献指出,它可能会降低蒽环类药物的化疗效果,且会增加继发性恶性肿瘤的风险^[40]。因此,积极寻找一种非遗传毒性的抗肿瘤药物,能够在协同增强蒽环类药物抗肿瘤活性的同时将其心脏毒性和继发肿瘤的风险降至最低成为临床上亟待解决的问题。

纳米氧化铈因表面 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} 之间快速可逆转化的能力,具备抗氧化和促氧化的双重特性,是纳米医学领域一个备受关注的焦点。大量基础实验发现将其与传统化疗药物联合、或通过将它表面修饰后作为化疗药物的递送载体,不仅能够克服化疗药物的严重心脏、肝脏不良反应,并且能够通过逃避免疫,有望实现肿瘤的精准靶向治疗,提高化疗效果^[32,41]。文献中报道的纳米氧化铈在肿瘤治疗领域的临床前研究见表 1。

表 1 文献中报道的纳米氧化铈在肿瘤治疗领域的临床前研究

Tab. 1 Preclinical studies of cerium oxide nanoparticles in the field of tumor therapy reported in the literature

肿瘤类型	作用机制	来源
乳腺癌	单独或与紫杉醇合用增强对乳腺癌细胞的化疗和放疗作用,抗肿瘤侵袭和转移;保护正常乳腺细胞,减少辐射危害	[42]
宫颈癌	通过制备 COP@DOX-MSN,提高 ROS 水平,增强对宫颈癌细胞的精准靶向化疗	[43]
黑色素瘤	与多柔比星结合,增强多柔比星对恶性黑色素瘤细胞的化疗作用;降低多柔比星对人真皮成纤维细胞的损伤	[44]
卵巢癌	与多柔比星结合,增强多柔比星对卵巢癌细胞的化疗作用	[13]
肺癌	通过增强氧化应激和改变细胞膜通透性,降低人支气管肺泡癌来源细胞的细胞活力	[45]

关于纳米氧化铈对健康和环境的潜在影响一直存在矛盾,现有观点认为它作用于细胞后会引起线粒体损伤、炎症反应等导致细胞活力下降^[46]。因此,在将其正式引入临床前,仍需进行更完备的实验,充分评估其生物安全性。综上,纳米氧化铈有望成为一种新的临床心脏保护剂,减少蒽环类药物心脏毒性的发生,提高癌症幸存患者的远期生存质量。

REFERENCES

- [1] DHALL A, SELF W. Cerium oxide nanoparticles: A brief review of their synthesis methods and biomedical applications[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(8): 97.
- [2] THAKUR N, MANNA P, DAS J. Synthesis and biomedical applications of nanoceria, a redox active nanoparticle[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 84.
- [3] DEKKERS S, MILLER M R, SCHINS R P F, et al. The effect of zirconium doping of cerium dioxide nanoparticles on pulmonary and cardiovascular toxicity and biodistribution in mice after inhalation[J]. *Nanotoxicology*, 2017, 11(6): 794-808.
- [4] DESHPANDE S, PATIL S, KUCHIBHATLA S V, et al. Size dependency variation in lattice parameter and valency states in nanocrystalline cerium oxide[J]. *Appl Phys Lett*, 2005, 87(13): 133113.
- [5] 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.
- [6] AZARI A, SHOKRZADEH M, ZAMANI E, et al. Cerium oxide nanoparticles protects against acrylamide induced toxicity in HepG2 cells through modulation of oxidative stress[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2019, 42(1): 54-59.
- [7] PEREZ J M, ASATI A, NATH S, et al. Synthesis of biocompatible dextran-coated nanoceria with pH-dependent antioxidant properties[J]. *Small*, 2008, 4(5): 552-556.
- [8] CELARDO I, DE NICOLA M, MANDOLI C, et al. Ce^{3+} ions determine redox-dependent anti-apoptotic effect of cerium oxide nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(6): 4537-4549.
- [9] DAS M, PATIL S, BHARGAVA N, et al. Auto-catalytic ceria nanoparticles offer neuroprotection to adult rat spinal cord neurons[J]. *Biomaterials*, 2007, 28(10): 1918-1925.
- [10] SINGH S, KUMAR U, GITTESS D, et al. Cerium oxide nanomaterial with dual antioxidative scavenging potential: Synthesis and characterization[J]. *J Biomater Appl*, 2021, 36(5): 834-842.
- [11] BALDIM V, BEDIOU F, MIGNET N, et al. The enzyme-like catalytic activity of cerium oxide nanoparticles and its dependency on Ce^{3+} surface area concentration[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(15): 6971-6980.
- [12] ALSHARIF N B, SAMU G F, SÁRINGER S, et al. Antioxidant colloids via heteroaggregation of cerium oxide nanoparticles and latex beads[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022(216): 112531.
- [13] DAS J, CHOI Y J, HAN J W, et al. Nanoceria-mediated delivery of doxorubicin enhances the anti-tumour efficiency in ovarian cancer cells via apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9513.
- [14] DE MARZI L, MONACO A, DE LAPUENTE J, et al. Cytotoxicity and genotoxicity of ceria nanoparticles on different cell lines *in vitro*[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(2): 3065-3077.
- [15] HIRST S M, KARAKOTI A, SINGH S, et al. Bio-distribution and *in vivo* antioxidant effects of cerium oxide nanoparticles in mice[J]. *Environ Toxicol*, 2013, 28(2): 107-118.
- [16] 王青伟,丁荣晶.阿霉素诱导心脏毒性的发病机制与防治[J]. *自然杂志*, 2022, 44(2): 103-108.
- [17] WALLACE K B, SARDÃO V A, OLIVEIRA P J. Mitochondrial determinants of doxorubicin-induced

- cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2020, 126(7): 926-941.
- [18] FANG X X, WANG H, HAN D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(7): 2672-2680.
 - [19] VEJPONGSA P, YEH E H. Topoisomerase 2 β : A promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 95(1): 45-52.
 - [20] GORINI S, DE ANGELIS A, BERRINO L, et al. Chemotherapeutic drugs and mitochondrial dysfunction: Focus on doxorubicin, trastuzumab, and sunitinib[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018(2018): 7582730.
 - [21] YOUNIS N S, ELSEWEDY H S, SOLIMAN W E, et al. Geraniol isolated from lemon grass to mitigate doxorubicin-induced cardiotoxicity through Nrf2 and NF- κ B signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2021(347): 109599.
 - [22] RUAN Y, DONG C L, PATEL J, et al. SIRT1 suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating the oxidative stress and p38MAPK pathways[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(3): 1116-1124.
 - [23] WANG W, FANG Q, ZHANG Z H, et al. PPAR α ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by reducing mitochondria-dependent apoptosis *via* regulating MEOX1[J]. *Front Pharmacol*, 2020(11): 528267.
 - [24] 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.
 - [25] LOPEZ-PASCUAL A, URRUTIA-SARRATEA A, LORENTE-CEBRIÁN S, et al. Cerium oxide nanoparticles regulate insulin sensitivity and oxidative markers in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019(2019): 2695289.
 - [26] IBRAHIM H G, ATTIA N, HASHEM F E Z A, et al. Cerium oxide nanoparticles: In pursuit of liver protection against doxorubicin-induced injury in rats[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2018(103): 773-781.
 - [27] 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 Techno(Med Sci)*, 2016, 36(4): 480-486.
 - [28] SINGH S, KUMAR A, KARAKOTI A, et al. Unveiling the mechanism of uptake and sub-cellular distribution of cerium oxide nanoparticles[J]. *Mol Biosyst*, 2010, 6(10): 1813-1820.
 - [29] SWETHA, S. MOHD A S, AMIT K, et al. Nanoceria ameliorates doxorubicin induced cardiotoxicity: Possible mitigation via reduction of oxidative stress and inflammation[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018(47): 53-62.
 - [30] TIAN Z M, LI X H, MA Y Y, et al. Quantitatively intrinsic biomimetic catalytic activity of nanocerias as radical scavengers and their ability against H₂O₂ and doxorubicin-induced oxidative stress[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(28): 23342-23352.
 - [31] TAPEINOS C, BATTAGLINI M, PRATO M, et al. CeO₂ nanoparticles-loaded pH-responsive microparticles with antitumoral properties as therapeutic modulators for osteosarcoma[J]. *ACS Omega*, 2018, 3(8): 8952-8962.
 - [32] SULTHANA S, BANERJEE T, KALLU J, et al. Combination therapy of NSCLC using Hsp90 inhibitor and doxorubicin carrying functional nanoceria[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(3): 875-884.
 - [33] NIU J L, WANG K K, KOLATTUKUDY P E. Cerium oxide nanoparticles inhibit oxidative stress and nuclear factor- κ B activation in H9c2 cardiomyocytes exposed to cigarette smoke extract[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(1): 53-61.
 - [34] PAGLIARI F, MANDOLI C, FORTE G, et al. Cerium oxide nanoparticles protect cardiac progenitor cells from oxidative stress[J]. *ACS Nano*, 2012, 6(5): 3767-3775.
 - [35] NIU J L, AZFER A, ROGERS L M, et al. Cardioprotective effects of cerium oxide nanoparticles in a transgenic murine model of cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(3): 549-559.
 - [36] HASHEM R M, RASHD L A, HASHEM K S, et al. Cerium oxide nanoparticles alleviate oxidative stress and decreases Nrf2/HO-1 in D-GALN/LPS induced hepatotoxicity[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2015(73): 80-86.
 - [37] LI Y X, HOU X Y, YANG C S, et al. Photoprotection of Cerium Oxide Nanoparticles against UVA radiation-induced Senescence of Human Skin Fibroblasts due to their Antioxidant Properties[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2595.
 - [38] YU Y J, ZHAO S, GU D A, et al. Cerium oxide nanozyme attenuates periodontal bone destruction by inhibiting the ROS-NF κ B pathway[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(7): 2628-2637.
 - [39] TAHA M, ELAZAB S T, BADAWEY A M, et al. Activation of SIRT-1 pathway by nanoceria sheds light on its ameliorative effect on doxorubicin-induced cognitive impairment (chemobrain): Restraining its neuroinflammation, synaptic dysplasticity and apoptosis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(8): 918.
 - [40] TEBBI C K, LONDON W B, FRIEDMAN D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 493-500.
 - [41] PRAMANIK N, DE T, SHARMA P, et al. Surface-coated cerium nanoparticles to improve chemotherapeutic delivery to tumor cells[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(36): 31651-31657.
 - [42] ATLİ ŞEKEROĞLU Z, ŞEKEROĞLU V, AYDIN B, et al. Cerium oxide nanoparticles exert antitumor effects and enhance paclitaxel toxicity and activity against breast cancer cells[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2023, 111(3): 579-589.
 - [43] SINGH R K, PATEL K D, MAHAPATRA C, et al. Combinatory cancer therapeutics with nanoceria-capped mesoporous silica nanocarriers through pH-triggered drug release and redox activity[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(1): 288-299.
 - [44] 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.
 - [45] LIN W S, HUANG Y W, ZHOU X D, et al. Toxicity of cerium oxide nanoparticles in human lung cancer cells[J]. *Int J Toxicol*, 2006, 25(6): 451-457.
 - [46] KANG M S, LEE G H, KWON I H, et al. Uptake and toxicity of cerium dioxide nanoparticles with different aspect ratio[J]. *Toxicol Lett*, 2023(373): 196-209.

收稿日期: 2022-09-29

(本文责编: 李艳芳)