

# 纳米氧化铈和炎症关系的研究进展

赵金慧, 刘扬

内蒙古科技大学包头医学院基础医学与法医学院, 内蒙古 包头市 014040

## 摘要:

纳米氧化铈 ( $\text{CeO}_2\text{NPs}$ ) 是一种广泛应用的纳米稀土金属氧化物。实验研究证明,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  具有类似于超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的抗氧化活性, 有助于缓解或减轻炎症反应, 具有抗炎作用。同时,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  能通过氧化应激反应诱导细胞毒性, 具有致炎作用。本文归纳总结了  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  在不同浓度、摄入途径和粒径下与炎症的关系:  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  在机体聚集的浓度越大越容易表现出致炎作用, 不同摄入途径在体内聚集的部位不同, 而  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  粒径越小越容易表现出抗炎作用。

**关键词:** 纳米氧化铈; 炎症; 浓度; 摄入途径; 粒径

**Research progress on relationship between cerium oxide nanoparticles and inflammation**  
ZHAO Jin-hui, LIU Yang (Basic Medicine and Forensic Medicine College, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014040, China)

## Abstract:

Cerium oxide nanoparticles ( $\text{CeO}_2\text{NPs}$ ) are a kind of widely used nanometer rare earth metal oxide. Experimental studies show that  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  have a similar antioxidant activity with superoxide dismutase and catalase, help to alleviate or reduce inflammation, and produce an anti-inflammatory effect. At the same time,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  have an inflammatory effect by inducing oxidative stress and then cell toxicity. This paper summarized the relationship between inflammation and  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  at different concentrations, through different intake pathways, and with different particle sizes:  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  are prone to have an inflammatory effect with a higher concentration *in vivo*; the intake pathways determine where the particles accumulate; and  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  are prone to have an anti-inflammatory effect with smaller sizes.

**Keywords:** cerium oxide nanoparticle; inflammation; concentration; intake pathway; particle size

纳米粒子通常被定义为至少有一维  $<100\text{ nm}$  的粒子, 具有独特的物理化学性质<sup>[1]</sup>。纳米氧化铈 ( $\text{CeO}_2\text{NPs}$ ) 因其独特的理化性质在工业领域被用作燃料添加剂、电材材料、气体传感器, 并且在生物医学领域也有广泛应用。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$  在治疗癌症<sup>[2]</sup>、肥胖<sup>[3]</sup>、阿尔茨海默病<sup>[4]</sup>等疾病方面已取得一定进展。研究发现  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  具有抗炎作用<sup>[5-6]</sup>, 但也会诱导炎症发生。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$  的抗炎作用主要是依靠其强大的抗氧化作用<sup>[7]</sup>, 作为一种可再生的抗氧化剂,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  具有类似于超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性, 可以通过清除体内自由基<sup>[8]</sup>, 减少氧化应激反应, 进而减弱氧化应激介导的炎症作用<sup>[9]</sup>。而  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  的致炎作用主要与其诱导的氧化应激有关, 主要表现为降低机体抗氧化物质水平以及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$  通过降低体内的抗氧化剂水平使自由基增多, 导致机体抗氧化系统紊乱, 进而引起氧化应激反应<sup>[10]</sup>, 诱导炎症发生。研究证明  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  诱导 ROS 生成会造成细胞毒性, 促使细胞 DNA 损伤和凋亡<sup>[11]</sup>, 同时 ROS 可以诱导炎症因子产生, 通过激活参与炎症反应的丝裂原活化蛋白激酶通路引发炎症反应<sup>[12-13]</sup>。

$\text{CeO}_2\text{NPs}$  这种看似矛盾的性能, 归因于其独特的空间结构。 $\text{CeO}_2$  晶体具有萤石立方结构, 其中八面体空隙为  $\text{Ce}^{4+}$ , 四面体空隙为  $\text{O}^{2-}$ 。缺氧条件下晶体表

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20355

## 基金项目

国家自然科学基金地区基金项目 (81860584)

## 作者简介

赵金慧 (1994—), 女, 硕士生, 初级检验师;  
E-mail : 1403650465@qq.com

## 通信作者

刘扬, E-mail : liuyang\_bt@163.com

## 利益冲突 无申报

收稿日期 2020-07-19

录用日期 2020-10-21

文章编号 2095-9982(2020)12-1239-05

中图分类号 R114

文献标志码 A

## ▶引用

赵金慧, 刘扬. 纳米氧化铈和炎症关系的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (12) : 1239-1243.

## ▶本文链接

[www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20355](http://www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20355)

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

LIU Yang, E-mail: liuyang\_bt@163.com

## Competing interests

None declared

Received 2020-07-19

Accepted 2020-10-21

## ▶To cite

ZHAO Jin-hui, LIU Yang. Research progress on relationship between cerium oxide nanoparticles and inflammation[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(12): 1239-1243.

## ▶Link to this article

[www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20355](http://www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20355)

面形成氧空位,  $\text{Ce}^{4+}$  转变为  $\text{Ce}^{3+}$ , ROS 存在条件下氧空位消除,  $\text{Ce}^{3+}$  转变为  $\text{Ce}^{4+}$ 。 $\text{Ce}^{3+}$  和  $\text{Ce}^{4+}$  之间相互转换, 使  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  具有抗氧化和促氧化作用<sup>[14]</sup>, 抗氧化作用保护细胞免受辐射损伤、氧化应激和炎症的损害; 而促氧化作用会诱导氧化应激反应, 表现出对细胞的毒性, 虽有抗菌作用但也会损伤正常细胞<sup>[15]</sup>。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$  中会同时存在  $\text{Ce}^{3+}$  和  $\text{Ce}^{4+}$ , 但当粒径减小时其表面形成的氧空位增多, 所以  $\text{Ce}^{3+}$  浓度随着  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  粒径减小而增加<sup>[16-17]</sup>,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  表现出抗炎作用。另外  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  在体内聚集达到一定浓度时会对机体产生毒性作用, 诱导炎症发生<sup>[18]</sup>, 而且不同给药方式也会影响  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  在体内的作用<sup>[8]</sup>。所以确定合适的粒径、浓度以及摄入途径是  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  表现出抗炎或致炎作用的关键。本文从浓度、摄入途径以及粒径三个方面描述  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  与炎症的关系, 为今后开展相关研究提供依据。

## 1 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 与炎症的关系

### 1.1 浓度

在确定粒径和摄入途径的前提下,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  浓度的大小直接影响其在机体内发挥的是抗炎还是致炎作用。Oró 等<sup>[19]</sup> 对大鼠连续 2 周静脉注射粒径为 4~20 nm、 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  后发现,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  可减弱炎症细胞因子表达, 使肝损伤标记物丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平降低。此外  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  还可以通过降低一氧化氮和髓过氧化物酶水平减弱炎症反应<sup>[20]</sup>。给大鼠一次性静脉注射  $85 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$   $\text{CeO}_2\text{NPs}$  (5 nm 粒径范围内) 后发现,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  会在肝内蓄积且难以清除, 通过降低过氧化氢酶和抗氧化标志物谷胱甘肽过氧化物酶水平, 诱导氧化应激, 引发慢性炎症, 同时也会导致急性和亚急性肝损伤<sup>[21]</sup>。

浓度对  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  的影响在细胞中表现得更加突出。将粒径  $<80 \text{ nm}$ 、质量浓度分别为  $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  和  $50 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  与神经元样 PC12 细胞共同孵育 72 h, 发现  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  可以清除 PC12 细胞中的 ROS, 下调细胞中参与炎症过程的基因表达, 减少炎症发生<sup>[22]</sup>。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$  的抗氧化作用可以减少细胞膜和蛋白质的氧化损伤, 抑制巨噬细胞产生一氧化氮和炎性细胞因子, 并增强炎症细胞的吞噬能力, 抑制炎症发生<sup>[23-24]</sup>。将上皮结肠腺癌细胞(Caco-2 细胞)暴露于粒径  $<25 \text{ nm}$ 、 $0.001 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $172 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  中仅 2 h 后发现,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  进入细胞后便导致细胞器功能受损, 线粒体内空泡增多, 脂肪颗粒增加, 核色素沉着<sup>[25]</sup>。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$

对细胞的毒性作用主要是因为 ROS 诱导氧化应激<sup>[11]</sup>, 同时这也是导致炎症发生的主要原因之一。ROS 可以通过激活炎症信号通路, 使一些炎症细胞因子的转录活性增加, 进而引起炎症反应<sup>[26]</sup>。

$\text{CeO}_2\text{NPs}$  究竟是发挥抗炎还是致炎作用, 与其在机体的沉积浓度密切相关。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$  主要通过尿液和粪便清除<sup>[27]</sup>。但若进入体内的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  超过机体清除能力便会沉积在细胞组织中, 引发毒性作用, 所以相同条件下高剂量(每 kg 体重几十至几百 mg)的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  往往更容易引发炎症反应<sup>[28-29]</sup>, 而且高浓度的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  容易聚集成团, 更易引起毒性作用<sup>[30-31]</sup>。相对而言, 较低浓度(每 kg 体重十分之几 mg 或  $\mu\text{g}$ )的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  通常不会诱导炎症发生, 在摄入途径和给药方式相同时, 在此浓度下的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  不论是一次性还是连续 2 周持续给药, 都有抗炎作用<sup>[19, 32]</sup>, 可能是因为  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  进入机体发挥作用后能够被及时清除, 没有在组织沉积。

### 1.2 摄入途径

经口一次性摄入粒径在 5~20 nm、 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  能有效降低应激性胃溃疡大鼠血清中炎症细胞因子白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$  水平, 减轻胃黏膜炎症<sup>[33]</sup>。减轻炎症的机制之一可能是  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  的抗氧化性<sup>[34]</sup>。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$  能调节与抗氧化应激有关的核因子- $\kappa\text{B}$  和核转录因子红系 2 相关因子 2 通路, 减少 ROS 和炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的产生, 发挥抗炎作用<sup>[9, 35]</sup>。而另有研究者发现, 采用气管滴注的方式给大鼠一次性滴入平均粒径 20 nm、 $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  后发现,  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  可以导致肺部炎症, 表现为肺泡巨噬细胞数量和体积增加, 以及白细胞持续浸润肺泡腔<sup>[32]</sup>。炎症的发生与  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  诱导的氧化应激密切相关, 而且  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  能够激活与炎症相关的 M1 型肺泡巨噬细胞表达, 分泌大量炎症细胞因子 IL-12, 诱导炎症发生<sup>[36]</sup>。给大鼠单次静脉注射和单次口服粒径  $<20 \text{ nm}$ 、 $300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  24 h 后发现, 通过静脉摄入的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  极易沉积在组织中, 且导致肝脏出现空泡化等不良反应, 而经口摄入的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  短时间内在组织中并没有沉积, 主要通过粪便排出体外, 一过性的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  并未造成组织细胞损伤<sup>[37]</sup>。

由此可知, 不同途径摄入的  $\text{CeO}_2\text{NPs}$  在体内聚集的部位和浓度不同。相同条件下通过静脉摄入比经口摄入更容易沉积在组织中, 且通过静脉摄入时, 肝脏和脾脏损伤最明显<sup>[37]</sup>; 通过呼吸道进入体内的

$\text{CeO}_2\text{NPs}$ 更容易引发肺部炎症<sup>[38]</sup>，并且存在于肺组织的纳米粒子会穿透肺泡壁进入全身循环。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 的低溶解度使其在器官持续存在并在肝、肾、脾和血液中累积，引发炎症反应<sup>[39-41]</sup>。不仅如此， $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 还可通过嗅觉传导通路导致神经元损伤<sup>[42]</sup>。研究表明吸入 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 后，动脉粥样硬化易感小鼠小脑和脑干中炎症细胞因子、肿瘤坏死因子水平升高<sup>[43]</sup>。

### 1.3 粒径

通常在粒径较小的情况下， $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 更容易表现出抗炎作用。Golyshkin等<sup>[33]</sup>认为 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 应用于生物医学领域时，粒径在3~7 nm时是最安全的。粒径大于100 nm的氧化铈颗粒具有弱毒性，粒径在50~100 nm之间的 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 能够引起氧化应激反应，诱导炎症发生<sup>[44]</sup>。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 进入机体前后的粒径会有所不同。粒径在18~150 nm的 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 进入组织后会聚集成团，形成较大颗粒，有的粒径甚至高达670 nm<sup>[36, 45]</sup>。需要注意的是，粒径的大小虽然影响 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 对机体的作用，但并不是起决定性作用。在胃溃疡大鼠模型中，经口一次摄入1 mg·kg<sup>-1</sup>、粒径分别为5 nm和160 nm的 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 后发现，两种粒径下 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 均可通过减弱氧化应激反应，抑制溃疡发生<sup>[33, 46]</sup>。此外研究还发现吸入的纳米颗粒在嗅觉区域的沉积量和粒径有关，在粒径为1~100 nm的纳米粒子中，粒径为5 nm左右的纳米粒子的沉积量最高<sup>[42]</sup>。

不同粒径下 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 表现的 $\text{Ce}^{4+}$ 和 $\text{Ce}^{3+}$ 比例不同。随着粒径的减小， $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 更容易表现为 $\text{Ce}^{3+}$ ，而粒径增大时 $\text{Ce}^{4+}$ 增多<sup>[16]</sup>。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 表现出 $\text{Ce}^{3+}$ 时能有效清除羟基自由基<sup>[47]</sup>，清除能力随着 $\text{Ce}^{3+}$ 浓度增加而增强<sup>[48]</sup>。当浓度一定时，粒径在7.1~14.7 nm比粒径更小的 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 能够清除更多的自由基，因为极小粒径下的 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 容易发生团聚，表面积减小的同时 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 对羟自由基清除能力减弱<sup>[49]</sup>。而当 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 过多表现出 $\text{Ce}^{4+}$ 时容易产生促氧化作用<sup>[14, 50]</sup>，这可能会诱导ROS产生，对组织细胞产生氧化应激作用，导致炎症发生。

## 2 总结

本文从浓度、摄入途径以及粒径三个方面描述了 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 与炎症的关系。 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 对细胞、组织器官甚至全身炎症都有显著的抗炎作用，不论是单独用药还是和其他药物联用抗炎，都使其有望成为21世纪治疗炎症相关疾病的的有效药物之一。但与此同时

的致炎作用也不容忽视。使 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 导致炎症作用的根本原因是纳米颗粒在组织细胞中的聚集量。不同摄入途径影响 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 在组织聚集的部位，导致局部浓度过高，最终引发炎症反应。而当 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 浓度增大时，更容易聚集形成更大的颗粒，通常会表现出致炎作用。目前虽已有很多研究表明 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 具有抗炎或致炎作用，但在不同浓度、摄入途径以及粒径影响下，寻求 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 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。不论是工业领域还是医学领域应用，都要保证 $\text{CeO}_2\text{NPs}$ 在不造成机体损伤情况下发挥其性能。

## 参考文献

- [1] RADOMSKA A, LESZCZYSZYN J, RADOMSKI M W. The Nanopharmacology and nanotoxicology of nanomaterials : new opportunities and challenges [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25 (1) : 151-162.
- [2] SRIDHARAN M, KAMARAJ P, VENNILARAJ, et al. Synthesis, characterization and evaluation of biosynthesized Cerium oxide nanoparticle for its anticancer activity on breast cancer cell (MCF 7) [EB/OL]. (2020-07-23) [2020-08-21]. *Mater Today : Proc*, 2020. <http://doi:10.1016/j.matpr.2020.07.031>.
- [3] ROCCA A, MOSCATO S, RONCA F, et al. Pilot *in vivo* investigation of cerium oxide nanoparticles as a novel anti-obesity pharmaceutical formulation [J]. *Nanomedicine*, 2015, 11 (7) : 1725-1734.
- [4] KIM D, KWON H J, HYEON T. Magnetite/ceria nanoparticle assemblies for extracorporeal cleansing of amyloid- $\beta$  in Alzheimer's disease [J]. *Adv Mater*, 2019, 31 (19) : 1807965.
- [5] JEONG H G, CHA B G, KANG D W, et al. Ceria nanoparticles fabricated with 6-aminohexanoic acid that overcome systemic inflammatory response syndrome [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8 (9) : 1801548.
- [6] HEKMATMOGHADDAM S, IMAN M, SARDO H S, et al. Gelatin hydrogel containing cerium oxide nanoparticles covered by interleukin-17 aptamar as an anti- inflammatory agent for brain inflammation [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 326 : 79-83.
- [7] KOBYLIAK N, VIRCHENKO O, FALALYEYVA T, et al. Cerium dioxide nanoparticles possess anti-inflammatory properties in the conditions of the obesity-associated NAFLD in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90 : 608-614.
- [8] 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.
- [9] ZHENG Q Q, FANG Y M, ZENG L, et al. Cytocompatible cerium oxide-mediated antioxidative stress in inhibiting ocular inflammation-associated corneal neovascularization [J]. J Mater Chem B, 2019, 7 (43) : 6759-6769.
- [10] SRINIVAS A, RAO P J, SELVAM G, et al. Acute inhalation toxicity of cerium oxide nanoparticles in rats [J]. Toxicol Lett, 2011, 205 (2) : 105-115.
- [11] MITTAL S, PANDEY A K. Cerium oxide nanoparticles induced toxicity in human lung cells : role of ROS mediated DNA damage and apoptosis [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014 : 891934.
- [12] GAO X J, TANG B, LIANG H H, et al. Selenium deficiency inhibits miRNA-146a to promote ROS-induced inflammation via regulation of the MAPK pathway in the head kidney of carp [J]. Fish Shellfish Immunol, 2019, 91 : 284-292.
- [13] JING H, ZHANG Q, LI S, et al. Pb exposure triggers MAPK-dependent inflammation by activating oxidative stress and miRNA-155 expression in carp head kidney [J]. Fish Shellfish Immunol, 2020, 106 : 219-227.
- [14] ZHANG M, ZHANG C, ZHAI X, et al. Antibacterial mechanism and activity of cerium oxide nanoparticles [J]. Sci China Mater, 2019, 62 (11) : 1727-1739.
- [15] BABU K S, ANANDKUMA M, TSAI T Y, et al. Cytotoxicity and antibacterial activity of gold-supported cerium oxide nanoparticles [J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9 : 5515-5531.
- [16] 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.
- [17] KRISHNAMOORTHY K, VEERAPANDIAN M, ZHANG L H, et al. Surface chemistry of cerium oxide nanocubes : toxicity against pathogenic bacteria and their mechanistic study [J]. J Ind Eng Chem, 2014, 20 (5) : 3513-3517.
- [18] SNOW S J, MCGEE J, MILLER D B, et al. Inhaled diesel emissions generated with cerium oxide nanoparticle fuel additive induce adverse pulmonary and systemic effects [J]. Toxicol Sci, 2014, 142 (2) : 403-417.
- [19] ORÓ D, YUDINA T, FERNÁNDEZ-VARO G, et al. Cerium oxide nanoparticles reduce steatosis, portal hypertension and display anti-inflammatory properties in rats with liver fibrosis [J]. J Hepatol, 2016, 64 (3) : 691-698.
- [20] ADEBAYO O A, AKINLOYE O, ADARAMOYE O A. Cerium oxide nanoparticles attenuate oxidative stress and inflammation in the liver of diethylnitrosamine-treated mice [J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 193 (1) : 214-225.
- [21] TSENG M T, LU X, DUAN X, et al. Alteration of hepatic structure and oxidative stress induced by intravenous nanoceria [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 260 (2) : 173-182.
- [22] CIOFANI G, GENCHI G G, MAZZOLAI B, et al. Transcriptional profile of genes involved in oxidative stress and antioxidant defense in PC12 cells following treatment with cerium oxide nanoparticles [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840 (1) : 495-506.
- [23] BABIN K, GONCALVES D M, GIRARD D. Nanoparticles enhance the ability of human neutrophils to exert phagocytosis by a Syk-dependent mechanism [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1850 (11) : 2276-2282.
- [24] BABIN K, ANTOINE F, GONCALVES DM, et al. TiO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub> and ZnO nanoparticles and modulation of the degranulation process in human neutrophils [J]. Toxicol Lett, 2013, 221 (1) : 57-63.
- [25] LI J, SONG Y, YOGT R D, et al. Bioavailability and cytotoxicity of Cerium- (IV), Copper- (II), and Zinc oxide nanoparticles to human intestinal and liver cells through food [J]. Sci Total Environ, 2020, 702 : 134700.
- [26] FORMENTINI L, SANTACATTERINA F, DE ARENAS C N, et al. Mitochondrial ROS production protects the intestine from inflammation through functional M2 macrophage polarization [J]. Cell Rep, 2017, 19 (6) : 1202-1213.
- [27] KUMARI M, KUMARI S I, GROVER P. Genotoxicity analysis of cerium oxide micro and nanoparticles in Wistar rats after 28 days of repeated oral administration [J]. Mutagenesis, 2014, 29 (6) : 467-479.
- [28] KUMARI M, KUMARI S I, KAMAL S S, et al. Genotoxicity assessment of cerium oxide nanoparticles in female Wistar rats after acute oral exposure [J]. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2014, 775-776 : 7-19.
- [29] CASALS E, ZENG M, PARRA-ROBERT M, et al. Cerium oxide nanoparticles : advances in biodistribution, toxicity, and preclinical exploration [J]. Small, 2020, 16 (20) : 1907322.
- [30] KUPER C F, GRÖLLERS-MULDERIJ M, MAARSCHALKERWEIRD T, et al. Toxicity assessment of aggregated/agglomerated cerium oxide nanoparticles in an *in vitro* 3D airway model : The influence of mucociliary clearance [J]. Toxicol Vitro, 2015, 29 (2) : 389-397.
- [31] RÖHDER L A, BRANDT T, SIGG L, et al. Influence of

- agglomeration of cerium oxide nanoparticles and speciation of cerium (III) on short term effects to the green algae *Chlamydomonas reinhardtii* [J]. *Aquat Toxicol*, 2014, 152 : 121-130.
- [32] MANNE ND, ARVAPALLI R, NEPAL N, et al. Cerium oxide nanoparticles attenuate acute kidney injury induced by intra-abdominal infection in Sprague-Dawley rats [J]. *J Nanobiotechnology*, 2015, 13 : 75.
- [33] GOLYSHKIN D, KOBYLIAK N, VIRCHENKO O, et al. Nanocrystalline cerium dioxide efficacy for prophylaxis of erosive and ulcerative lesions in the gastric mucosa of rats induced by stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84 : 1383-1392.
- [34] INBARAJ S B, CHEN B H. An overview on recent *in vivo* biological application of cerium oxide nanoparticles [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 15 (5) : 558-575.
- [35] XU MX, ZHU YF, CHANG HF, et al. Nanoceria restrains PM<sub>2.5</sub>-induced metabolic disorder and hypothalamus inflammation by inhibition of astrocytes activation related NF-κB pathway in Nrf2 deficient mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 99 : 259-272.
- [36] MA J Y, ZHAO H, MERCER R R, et al. Cerium oxide nanoparticle-induced pulmonary inflammation and alveolar macrophage functional change in rats [J]. *Nanotoxicology*, 2011, 5 (3) : 312-325.
- [37] PARK K, PARK J, LEE H, et al. Toxicity and tissue distribution of cerium oxide nanoparticles in rats by two different routes : single intravenous injection and single oral administration [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41 (11) : 1108-1116.
- [38] NEMMAR A, AL-SALAM S, BEEGAM S, et al. The acute pulmonary and thrombotic effects of cerium oxide nanoparticles after intratracheal instillation in mice [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12 : 2913-2922.
- [39] AALAPATI S, GANAPATHY S, MANAPURAM S, et al. Toxicity and bio-accumulation of inhaled cerium oxide nanoparticles in CD1 mice [J]. *Nanotoxicology*, 2014, 8 (7) : 786-798.
- [40] HE X, ZHANG H, MA Y, et al. Lung deposition and extrapulmonary translocation of nano-ceria after intratracheal instillation [J]. *Nanotechnology*, 2010, 21 (28) : 285103.
- [41] GERAETS L, OOMEN A G, SCHROETER J D, et al. Tissue distribution of inhaled micro- and nano-sized cerium oxide particles in rats : results from a 28-day exposure study [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 127 (2) : 463-473.
- [42] TIAN L, SHANG Y, CHEN R, et al. Correlation of regional deposition dosage for inhaled nanoparticles in human and rat olfactory [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2019, 16 (1) : 6.
- [43] CASSEE F R, CAMPBELL A, BOERE AJ, et al. The biological effects of subacute inhalation of diesel exhaust following addition of cerium oxide nanoparticles in atherosclerosis-prone mice [J]. *Environ Res*, 2012, 115 : 1-10.
- [44] SHCHERBAKOV A B, IVANOV V K, ZHOLOBAK N M, et al. [Nanocrystalline ceria based materials--perspectives for biomedical application] [J]. *Biofizika*, 2011, 56 (6) : 995-1015.
- [45] MODRZYNSKA J, BERTHING T, RAVN-HAREN G, et al. *In vivo*-induced size transformation of cerium oxide nanoparticles in both lung and liver does not affect long-term hepatic accumulation following pulmonary exposure [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (8) : e0202477.
- [46] PRASAD R G, DAVAN R, JOTHI S, et al. Cerium oxide nanoparticles protects gastrointestinal mucosa from ethanol induced gastric ulcers in *in-vivo* animal model [J]. *Nano Biomed Eng*, 2013, 5 (1) : 46-49.
- [47] DUANGHATHAIPOURNSUK S, ALATEEQ FA, KIM SS, et al. The effects of size and content of cerium oxide nanoparticles on a composite sensor for hydroxyl radicals detection [J]. *Sensor Actuat B : Chem*, 2020, 321 : 128467.
- [48] NELSON B C, JOHNSON M E, WALKER M L, et al. Antioxidant cerium oxide nanoparticles in biology and medicine [J]. *Antioxidants*, 2016, 5 (2) : 15.
- [49] SCHLICK S, DANILCZUK M, DREWS A R, et al. Scavenging of hydroxyl radicals by ceria nanoparticles : effect of particle size and concentration [J]. *J Phys Chem C*, 2016, 120 (12) : 6885-6890.
- [50] NEMMAR A, AL-SALAM S, BEEGAM S, et al. Aortic oxidative stress, inflammation and DNA damage following pulmonary exposure to cerium oxide nanoparticles in a rat model of vascular injury [J]. *Biomolecules*, 2019, 9 (8) : 376.

(英文编辑：汪源；责任编辑：汪源)