

纳米二氧化铈体外生物学效应及作用机制的研究进展

吴涛, 吕丽萍, 杨静, 杨通旺, 张博闻, 张志强, 吴刚

摘要: 纳米二氧化铈是最重要的纳米稀土氧化物, 被广泛应用于各个领域, 随着其用途的不断增加, 人们在生活中与纳米二氧化铈的接触机会增大, 其生物安全性逐渐引起了人们的关注, 对环境和人类健康影响的争议也愈来愈多。目前对于纳米二氧化铈生物效应的研究争议很大, 既有正面效应也有负面效应的报道。本文重点综述纳米二氧化铈对细胞的毒性及可能的作用机制, 系统归纳了纳米二氧化铈与活性氧产生的相互作用以及其对DNA损伤、自噬、丝裂原活化蛋白激酶信号通路的作用, 为纳米二氧化铈的安全评价提供科学依据。

关键词: 纳米二氧化铈; 氧化损伤; 抗氧化; DNA; 自噬; 丝裂原活化蛋白激酶信号通路

Progress on Biological Effects *in Vitro* and Relevant Mechanisms of Nanoceria WU Tao, LÜ Li-ping, YANG Jing, YANG Tong-wang, ZHANG Bo-wen, ZHANG Zhi-qiang, WU Gang (School of Preclinical and Forensic Medicine, Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014060, China). Address correspondence to WU Gang, E-mail: wugang0525@163.com • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Nanoceria, as the most important nano-sized rare earth oxide, is widely used in various fields. With the increase of its use, people are more likely to be exposed to nanoceria, and the concerns about its biological safety gradually attract more attention with increasing controversies over its impacts on environmental and human health. At present, both positive and negative effects are reported when it comes to biological effects of nanoceria. This review overviewed the interaction between nanoceria and reactive oxygen species as well as related effects on DNA damage, autophagy, and mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway. This review focused on cytotoxicity and possible mechanism of nanoceria in order to provide a scientific basis for human health safety assessment.

Key Words: nanoceria; oxidative damage; anti-oxidation; DNA; autophagy; mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway

纳米材料有着体积小、比表面积大、吸附能力强、化学活性高的特性, 因此表现出与其他材料不同的物理和化学性质, 如量子尺寸效应和量子隧道效应等, 目前广泛应用在能源、环境、电子及生物医学领域^[1]。

纳米二氧化铈(CeO_2)是最重要的纳米稀土氧化物, 随着 CeO_2 的粒度缩小到100 nm以下, 由于其具有高的表面积与体积比, 颗粒表面存在氧空缺, 铈原子的电子轨道结构发生改变, +4价和+3价可以互相转化, 从而使其具有氧化还原的双重特性^[2]。由于其混合价态不稳定而具有抗氧化的作用, 具有超氧化物歧化酶、过氧化氢酶模拟活性, 且其催化速率常数超过

超氧化物歧化酶^[3], 在生物医学领域已经逐渐被应用到细胞、组织和器官的保护中, 如纳米 CeO_2 可用于心血管疾病^[4]、神经退行性疾病^[5]、辐射诱导的组织损伤^[6]等的治疗。

纳米 CeO_2 被广泛应用于化妆品、石油精炼(裂化催化剂)、精密仪器抛光、涂料和燃料电池等。在生活中人们与纳米 CeO_2 的接触机会增大, 其生物安全性逐渐引起了人们的关注, 对环境和人类健康影响的争议也愈来愈多。本文重点综述纳米 CeO_2 对细胞的毒性及可能的作用机制, 为纳米 CeO_2 的对人体健康安全评价提供科学依据。

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.16228

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81160341)

[作者简介] 吴涛(1990—), 女, 硕士生; 研究方向: 金属与生物大分子的相互作用; E-mail: 1051960235@qq.com

[通信作者] 吴刚, E-mail: wugang0525@163.com

[作者单位] 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 014060

1 纳米 CeO_2 分子的结构特点

纳米 CeO_2 是一种轻稀土氧化物, 铈结合氧原子后, 形成具有萤石晶型结构的 CeO_2 。与其他镧系金属只表现出+3价不同, 铈原子既可呈现+3价(全还原态), 也可表现+4价(全氧化态)。在纳米 CeO_2 分子结

构中, 铈离子优先形成较稳定的 Ce^{4+} , 以萤石结构形成结晶, 1个铈原子周围有8个氧原子, 形成四面体结构^[7]。纳米 CeO_2 晶格中的氧很容易脱落, 造成氧空穴缺陷, 为了晶格的电荷平衡, 少量 Ce^{4+} 转变为 Ce^{3+} 。 Ce^{3+} 具有还原性, 在氧化气氛中又会被氧化为 Ce^{4+} ^[8]。因此 CeO_2 的催化活性来源于晶体表面 $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$ 之间的快速转变, 这不仅保证了其优异的催化功能, 而且还可以循环使用^[9]。有研究报道^[10], 3~5 nm CeO_2 是一种有较长半衰期的自由基清除剂, 晶体中 Ce^{3+} 含量达到44%, 这样小的晶粒可以进入到人体的细胞(细胞大小10~50 nm)中; 而相对于 Ce^{4+} 来说, Ce^{3+} 是不稳定的, 它在遇到氧化剂, 如超氧阴离子、羟基自由基和过氧化氢时, 通过氧化还原反应清除活性氧(ROS)并转化为 Ce^{4+} 。当细胞内无过多的ROS时, 晶体结构求稳定性的特点又会使 Ce^{4+} 转化为 Ce^{3+} 。

2 纳米 CeO_2 引起的生物效应及分子机制

纳米材料的大小与较大蛋白质的尺寸相当, 可借助简单扩散或渗透的形式通过肺血屏障和皮肤进入体内, 易于透过生物膜上的孔隙进入细胞内或线粒体、内质网、溶酶体、高尔基体和细胞核等细胞器内, 并与生物大分子发生结合或催化反应, 导致激素或重要酶系的活性丧失。目前, 细胞毒性效应的研究方法主要根据细胞存活率、细胞膜完整性及通透性改变、氧化胁迫等指标来进行检测或者通过测定细胞器稳定性等指标间接检测其对细胞毒性作用的大小。

2.1 氧化损伤作用

ROS是一类由氧衍生出来的性质较氧更活泼的氧原子或原子团, 包括超氧负离子、过氧化氢以及羟自由基, 主要来源于线粒体, 是生物体内“氧化还原”系统的信使和调节者, 过量的ROS引起细胞氧化应激反应, 包括脂质过氧化、蛋白质和DNA损伤、信号通路紊乱, 最终诱发肿瘤、神经退行性和心血管病变^[11]。

多数金属氧化物纳米粒子诱导细胞死亡是由于其在培养基中溶解并且释放离子, 这些离子导致细胞死亡^[12]。但纳米 CeO_2 颗粒不溶于介质^[13], 因此, 纳米 CeO_2 颗粒的毒性是由于纳米粒子而不是铈离子。此外也有数据表明, 纳米 CeO_2 颗粒暴露没有引起肺细胞和吞噬细胞的死亡^[14]。因此, Higuchi^[15]认为纳米粒子介导的细胞死亡是由于纳米粒子的小尺寸和大的比表面积引起ROS的产生增加, 造成氧化应激。Park^[16]的研究显示, 将人肺上皮细胞(BEAS-2B)暴

露于30 nm的 CeO_2 中, 会出现细胞死亡, ROS产生增加, 谷胱甘肽含量下降。

而线粒体是细胞内ROS产生的来源之一, 线粒体功能的障碍在细胞凋亡过程中起关键作用^[17]。一些学者的研究表明纳米 CeO_2 的暴露引起线粒体膜电位下降。Hussain^[18]等将人类单核细胞暴露在0.5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的纳米 CeO_2 (10~30 nm) 中20~40 h, 观察到线粒体中Bax、AIF蛋白表达增加, 线粒体膜电位下降, 线粒体损伤, 引起细胞凋亡, 但是早期并没有明显的细胞凋亡, 且没有激活Caspase 3或7, 因此他们认为 CeO_2 引起的线粒体损伤和凋亡诱导因子的表达不是由于Caspase的激活和ROS的产生所致。Mittal^[19]等研究了纳米 CeO_2 粒子对肺腺癌细胞(A549)的毒性作用机制。将A549细胞暴露在粒径<25 nm的 CeO_2 (1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 悬液中(3, 6, 24, 48 h), 结果表明 CeO_2 纳米粒子使细胞ROS产生增加, 导致抗氧化水平降低, 谷胱甘肽水平以及线粒体膜电位降低, 在subG1阶段干扰细胞周期并伴随高的细胞凋亡率。暴露24 h后进行Western blot分析, 纳米 CeO_2 处理的细胞中p53蛋白水平有浓度依赖性升高, p53激活导致了细胞周期阻滞和凋亡, 同时诱导Bax家族如Bax和Bak转位到线粒体, 抑制Bcl-2抗凋亡家族的活性, 调节Bax/Bcl-2比值, 改变线粒体膜的通透性, 释放凋亡相关蛋白如细胞色素C, 细胞色素C与胞质中的凋亡酶激活因子1(Apaf-1)结合形成凋亡复合体, 进一步激活Caspase-9前体, 裂解并激活下游的Caspase(3、6、7), 启动线粒体介导的细胞凋亡。

2.2 抗氧化作用

另外一些学者的研究表明, 纳米 CeO_2 具有催化分解自由基的作用, 可以提高线粒体膜电位, 防止促凋亡因子对线粒体功能的损害^[20]。De Marzi等^[21]将人肺癌细胞株A549、人结肠癌细胞系Caco-2和人肝癌细胞系HepG2在粒径为16~22 nm的纳米 CeO_2 中进行短期(24 h)和长期(10 d)暴露。MTT结果显示: 纳米 CeO_2 浓度为0.5~5 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 短期暴露显示只有HepG2细胞系在纳米 CeO_2 浓度为50~5 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内存活率随浓度增加变化幅度较小, 几乎无细胞毒性作用; 长期暴露显示A549和HepG2细胞系存在明显的剂量效应关系, 在纳米 CeO_2 浓度为50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 细胞存活率随纳米 CeO_2 浓度的增加而大幅下降, 而Caco-2细胞系仅部分受纳米 CeO_2 的影响, 这些结果提示纳米 CeO_2 粒子可能在未来肿瘤细胞的治疗中起

作用。彗星实验表明, 纳米 CeO_2 的基因损伤与所应用的细胞系有密切关系。当在这三种细胞系中加入 $25 \mu\text{mol/L}$ 的 H_2O_2 后, 基因毒性可以在纳米 CeO_2 ($0.5, 50, 500 \mu\text{g/mL}$) 的存在下得到缓解, 当其浓度增加而过氧化氢浓度保持不变时可以有效地保护细胞免受氧化损伤。

Hosseini^[22]等研究了纳米颗粒的组合对急性铅中毒引起的大鼠海马神经元损伤的保护作用。将大鼠的海马暴露在铅中引起 ADP/ATP 比值大幅增长, 而铈的纳米氧化物 (1000 mg/kg) 和铈的纳米氧化物 (230 mg/kg) 可以清除铅暴露产生的 ROS, 减少脂质过氧化, 起到抗氧化效果。纳米 CeO_2 、纳米氧化铈粒子可以通过增加 ATP 减少氧化应激, 从而改善线粒体呼吸链的功能, 证明了铈和铈的纳米氧化物粒子可以抵抗铅诱导的大鼠海马组织氧化应激和细胞凋亡。Schubert^[23]通过研究发现纳米 CeO_2 (12 nm) 或铈的氧化物 (12 nm) 可以作为抗氧化剂清除 ROS 自由基, 保护神经细胞免受氧化应激进而起到对神经细胞 HT22 的保护作用。

一些研究证明在细胞凋亡中 ROS、线粒体的去极化、 Ca^{2+} 三者相互作用, ROS 诱导内质网和线粒体中 Ca^{2+} 的释放, 反过来又激活线粒体对 Ca^{2+} 的摄取^[24], ROS 诱导的线粒体功能障碍、线粒体去极化与 Ca^{2+} 浓度的变化密切相关^[25]。Chen^[26]等研究了纳米 CeO_2 (20 nm) 对血管内皮细胞的毒性作用, 过氧化氢刺激后线粒体膜电位急剧下降, 而纳米 CeO_2 可以有效提高线粒体膜电位, 从而提出了纳米 CeO_2 保护内皮细胞免受氧化损伤的机制: 纳米 CeO_2 可能通过细胞膜内陷、网格蛋白介导的内吞作用进入到内皮细胞中, 在细胞质中模拟超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活性并且通过氧化还原反应阻止 Ca^{2+} 内流, 清除 ROS, 减少自由基的产生, 同时线粒体膜电位升高, 有效地防止氧化应激诱导的细胞凋亡。

李洋^[27]以小鼠原代培养的成骨细胞为模型, 研究了纳米 CeO_2 ($30, 60 \text{ nm}$) 对成骨细胞增殖的影响, 结果表明: 纳米 CeO_2 不仅可以推动成骨细胞跨越 G1/S 检验点, 增加进入 S 期的细胞数目, 同时增加了成骨细胞的黏附力, 促进细胞增殖, 而且纳米 CeO_2 (30 nm) 的促增殖效应更强, 还可以提高氧化损伤模型细胞中超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的活力, 清除细胞中的 ROS, 降低细胞凋亡率, 缓解过氧化氢对成骨细胞造成的氧化损伤。张群^[28]等的研究发现纳米 CeO_2 颗粒

降低氧化应激引起的原代小鼠骨髓间充质干细胞的凋亡, 纳米 CeO_2 颗粒可以通过多种内吞作用进入到细胞之中, 能够有效清除外源性 ROS 并维持线粒体的正常功能, 对细胞的氧化损伤起到保护作用, 可以防止氧化应激引起的原代小鼠间充质干细胞的凋亡。

2.3 对 DNA 的损伤作用

Courbiere^[29]体外实验研究了纳米 CeO_2 对小鼠卵母细胞的作用, 应用透射电子显微镜观察纳米 CeO_2 通过内吞作用聚集在滤泡细胞中, 在卵母细胞中纳米 CeO_2 颗粒只在周围的透明带被观察到, 呈聚集状态。彗星试验表明纳米 CeO_2 对小鼠卵母细胞和滤泡细胞存在 DNA 损伤, 纳米 CeO_2 能够穿透细胞膜或通过内吞作用诱导氧化应激、炎症反应、细胞毒性和遗传毒性^[30-31]。成熟的卵母细胞暴露于低浓度的纳米 CeO_2 , 滤泡细胞的内吞作用和透明带可保护卵母细胞对抗氧化应激, 防止卵母细胞的 DNA 损伤。然而, 在高浓度的纳米 CeO_2 中可观察到 DNA 损伤。该 DNA 损伤可能是由于纳米 CeO_2 对卵母细胞的直接作用或通过 Ce^{3+} 离子释放到培养基间接引起的。

Franchi^[32]等研究了金属纳米粒子如银、 CeO_2 和二氧化钛作用在正常人成纤维细胞 (GM07492), 检测暴露于这些纳米粒子的细胞和基因毒性反应, 结果表明: 这三种金属纳米颗粒都能够穿过细胞膜, 存在于内吞小泡。银纳米粒子增加 αGADD45 转录水平和 γH2AX 磷酸化。纳米 CeO_2 颗粒虽然通过 DNA 氧化损伤具有遗传毒性, 但这是一个短暂的现象, 这并不会导致细胞毒性, 因此存在短暂的遗传毒性。

2.4 诱导细胞自噬

Hussain^[18]等研究认为纳米 CeO_2 暴露可引起细胞自噬, 且自噬对细胞的毒性作用被认为是 p53 调节的, 纳米 CeO_2 暴露诱导的自噬存在时间和剂量依赖性。Song^[33]的研究表明纳米 CeO_2 颗粒由于表面涂有有机涂层而稳定性好, 能够激活溶酶体自噬系统增强自噬作用, 纳米 CeO_2 激活转录因子 EB, 它是自噬-溶酶体基因转录的主要激活剂, 调控溶酶体功能和细胞自噬基因的表达。

2.5 激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

MAPK 信号通路是生物体内重要的信号转导系统之一, 通过磷酸化核转录因子、细胞骨架蛋白及酶类等参与细胞增殖、分化、转化及凋亡的调节, 在哺乳动物细胞中 MAPK 亚族主要包括 ERK1/2、JNK、p38 和 ERK5, 这几条通路存在广泛的相互作用, 从而使

得各通路间产生相互协同或抑制作用^[34]。Cheng^[35]等使用粒径为20~30 nm的CeO₂颗粒处理人肝癌细胞(SMMC-7721)后, ERK1/2、JNK和p38 MAPK磷酸化水平明显升高。用抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸对细胞进行预处理, 纳米CeO₂诱导的ROS和丙二醛含量减少, 超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性恢复, ERK1/2、JNK和p38 MAPK磷酸化水平降低, 证实了纳米CeO₂粒子诱导的人肝癌细胞系SMMC-7721损伤和凋亡是通过氧化应激作用激活MAPK信号通路以调节细胞凋亡和细胞稳态。

3 展望

由于纳米CeO₂材料独特的物理化学性质和生物活性, 被广泛应用在能源、环境、电子及生物医学等领域, 人们通过职业暴露、环境中的被动吸入及接触含纳米CeO₂的产品, 因此有必要了解纳米CeO₂对细胞的影响及其分子机制, 使纳米CeO₂得到正确的评价。在一定剂量范围内, 纳米CeO₂相对于其他纳米材料而言, 其生物毒性较低, 甚至表现出有一定抗氧化损伤的作用, 使得纳米CeO₂有别于一般的纳米化合物, 使纳米CeO₂作为药物的载体成为可能。纳米CeO₂抗氧化损伤的作用及其机制还有待于进一步的研究, 也将成为一个新的研究领域。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] 刘进森. 纳米二氧化铈的动物安全性[D]. 广州: 华南理工大学, 2012.
- [2] Amin KA, Hassan MS, Awad ET, et al. The protective effects of cerium oxide nanoparticles against hepatic oxidative damage induced by monocrotaline[J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6: 143-149.
- [3] Korsvik C, Patil S, Seal S, et al. Superoxide dismutase mimetic properties exhibited by vacancy engineered ceria nanoparticles[J]. Chem Commun, 2007(10): 1056-1058.
- [4] Niu JL, Azfer A, Rogers LM, et al. Cardioprotective effects of cerium oxide nanoparticles in a transgenic murine model of cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Res, 2007, 73(3): 549-559.
- [5] 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.
- [6] Tarnuzzer RW, Colon J, Patil S, et al. Vacancy engineered ceria nanostructures for protection from radiation-induced cellular damage[J]. Nano Lett, 2005, 5(12): 2573-2577.
- [7] Suzuki T, Kosacki I, Anderson HU, et al. Electrical conductivity and lattice defects in nanocrystalline cerium oxide thin films[J]. J Am Ceram Soc, 2001, 84(9): 2007-2014.
- [8] 沈岳年, 郭金玲, 刘阿秋. 纳米氧化铈和生命[J]. 稀土, 2013, 34(1): 77-80.
- [9] 徐灿, 曲晓刚. 稀土二氧化铈在生物领域的最新研究进展[J]. 中国科学: 化学, 2014, 44(4): 506-520.
- [10] 郭金玲, 李常燕, 胡长峰, 等. 活性氧和纳米氧化铈的结构特征及其应用前景[J]. 化学通报, 2014, 77(2): 146-149.
- [11] 徐莺莺, 林晓影, 陈春英. 影响纳米材料毒性的关键因素[J]. 科学通报, 2013, 58(24): 2466-2478.
- [12] Horie M, Nishio K, Fujita K, et al. Ultrafine NiO particles induce cytotoxicity *in vitro* by cellular uptake and subsequent Ni(II) release[J]. Chem Res Toxicol, 2009, 22(8): 1415-1426.
- [13] Brunner TJ, Wick P, Manser P, et al. *In vitro* cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility[J]. Environ Sci Technol, 2006, 40(14): 4374-4381.
- [14] Xia T, Kovochich M, Liong M, et al. Comparison of the mechanism of toxicity of zinc oxide and cerium oxide nanoparticles based on dissolution and oxidative stress properties[J]. ACS Nano, 2008, 2(10): 2121-2134.
- [15] Higuchi Y. Glutathione depletion-induced chromosomal DNA fragmentation associated with apoptosis and necrosis[J]. J Cell Mol Med, 2004, 8(4): 455-464.
- [16] Park EJ, Choi J, Park YK, et al. Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells[J]. Toxicology, 2008, 254(1/2): 90-100.
- [17] Chang JC, Kou SJ, Lin WT, et al. Regulatory role of mitochondria in oxidative stress and atherosclerosis[J]. World J Cardiol, 2010, 2(6): 150-159.
- [18] Hussain S, Al-Nsour F, Rice AB, et al. Cerium dioxide nanoparticles induce apoptosis and autophagy in human peripheral blood monocytes[J]. ACS Nano, 2012, 6(7): 5820-5829.
- [19] Mittal S, Pandey AK. Cerium oxide nanoparticles induced toxicity in human lung cells: role of ROS mediated DNA

- damage and apoptosis[J]. *BioMed Res Int*, 2014, 2014: 891934.
- [20] Uguz A C, Cig B, Espino J, et al. Melatonin potentiates chemotherapy-induced cytotoxicity and apoptosis in rat pancreatic tumor cells[J]. *J Pineal Res*, 2012, 53(1): 91-98.
- [21] 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.
- [22] Hosseini A, Sharifi A M, Abdollahi M, et al. Cerium and yttrium oxide nanoparticles against lead-induced oxidative stress and apoptosis in rat hippocampus[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 164(1): 80-89.
- [23] Schubert D, Dargusch R, Raitano J, et al. Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342(1): 86-91.
- [24] Hajnóczky G, Csordás G, Das S, et al. Mitochondrial calcium signalling and cell death: approaches for assessing the role of mitochondrial Ca^{2+} uptake in apoptosis[J]. *Cell Calcium*, 2006, 40(5/6): 553-560.
- [25] Marchissio M J, Francés D E, Carnovale C E, et al. Mitochondrial aquaporin-8 knockdown in human hepatoma HepG2 cells causes ROS-induced mitochondrial depolarization and loss of viability[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 264(2): 246-254.
- [26] 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.
- [27] 李洋. 纳米氧化铈和氧化钇对小鼠原代成骨细胞增殖的影响机制[D]. 保定: 河北大学, 2014.
- [28] 张群, 葛昆, 段见磊, 等. 氧化铈纳米颗粒保护氧化应激引起的原代小鼠骨髓间充质干细胞的凋亡研究[C]//中国化学会. 中国化学会第29届学术年会摘要集-第05分会: 无机化学. 北京: 中国化学会, 2014: 1.
- [29] Courbiere B, Auffan M, Rollais R, et al. Ultrastructural interactions and genotoxicity assay of cerium dioxide nanoparticles on mouse oocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(11): 21613-21628.
- [30] Li J J, Muralikrishnan S, Ng C T, et al. Nanoparticle-induced pulmonary toxicity[J]. *Exp Biol Med*, 2010, 235(9): 1025-1033.
- [31] Smita S, Gupta S K, Bartonova A, et al. Nanoparticles in the environment: assessment using the causal diagram approach[J]. *Environ Health*, 2012, 11(S1): S13.
- [32] Franchi L P, Manshian B B, de Souza T A J, et al. Cyto- and genotoxic effects of metallic nanoparticles in untransformed human fibroblast[J]. *Toxicol in Vitro*, 2015, 29(7): 1319-1331.
- [33] Song W S, Soo Lee S, Savini M, et al. Ceria nanoparticles stabilized by organic surface coatings activate the lysosome-autophagy system and enhance autophagic clearance[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(10): 10328-10342.
- [34] Eom H J, Choi J. p38 MAPK activation, DNA damage, cell cycle arrest and apoptosis as mechanisms of toxicity of silver nanoparticles in Jurkat T cells[J]. *Environ Sci Technol*, 2010, 44(21): 8337-8342.
- [35] Cheng G L, Guo W, Han L, et al. Cerium oxide nanoparticles induce cytotoxicity in human hepatoma SMMC-7721 cells via oxidative stress and the activation of MAPK signaling pathways[J]. *Toxicol in Vitro*, 2013, 27(3): 1082-1088.

(收稿日期: 2016-03-08)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 陈姣)