

张倩,黄明生,蒋黎,等. 纳米二氧化铈亚急性染毒对雄性小鼠脏器结构和氧化还原指标的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 62-67.

Zhang Q, Huang MS, Jiang L, et al. Subacute effect of CeO₂NPs on organ structures and redox indicators in male mice [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(12): 62-67.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.12.010

纳米二氧化铈亚急性染毒对雄性小鼠脏器结构和氧化还原指标的影响

张倩¹,黄明生²,蒋黎¹,顾冬梅¹,殷俊^{1*}

(1.扬州大学比较医学中心,江苏 扬州 225000;2.江苏大学比较医学中心,江苏 镇江 212013)

【摘要】 目的 探究纳米二氧化铈 (CeO₂NPs) 亚急性腹腔染毒对 ICR 小鼠体重、主要脏器以及血清氧化还原指标的影响。**方法** 将雄性 ICR 小鼠 35 只随机分成 5 组,每组 7 只。设生理盐水对照组和不同浓度的 CeO₂NPs (100、500、1000、5000 μg/kg) 试验组。小鼠腹腔隔日注射 CeO₂NPs,28 d 后进行相关指标的检测。**结果** 与对照组相比,CeO₂NPs 各剂量组小鼠体重增长差异不显著 ($P>0.05$);5000 μg/kg 剂量组肝系数、附睾系数与精子存活率与对照组相比差异极显著 ($P<0.01$)。5000 μg/kg 剂量组肝和脾内可见纳米氧化铈沉积,部分肝中可见肉芽肿。100 μg/kg 剂量组血清 SOD 和 GSH-Px 活力升高,MDA 含量降低,体现出 CeO₂NPs 的抗氧化作用,随着注射剂量的升高,CeO₂NPs 的氧化应激作用增强。**结论** 低剂量 CeO₂NPs 对机体较安全,并表现出一定的抗氧化作用,随着剂量增加,CeO₂NPs 对机体的毒性也逐渐增强。

【关键词】 纳米氧化铈;腹腔注射;组织病理;氧化还原指标

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 12-0062-06

Subacute effect of CeO₂NPs on organ structures and redox indicators in male mice

ZHANG Qian¹, HUANG Mingsheng², JIANG Li¹, GU Dongmei¹, YIN Jun^{1*}

(1. Comparative Medicine Center, Yangzhou University, Yangzhou 225000, China.
2. Comparative Medicine Center, Jiangsu University, Zhenjiang 212013)

【Abstract】 Objective To investigate the effects of CeO₂NP subacute exposure on body weight, organ structures, and redox indicators in male mice. **Methods** Thirty-five male ICR mice were randomly divided into five groups with seven mice in each group. Normal control and CeO₂NP (100, 500, 1000 and 5000 μg/kg) groups were included. Mice were injected with CeO₂NPs intraperitoneally every other day for 28 days. **Results** Compared with the control group, no significant difference was found in weight gain ($P>0.05$), but significant differences were observed in the liver coefficient, epididymal coefficient, and sperm survival rate ($P<0.01$). In the 5000 μg/kg group, CeO₂NPs were deposited in the liver and spleen, and granuloma was found. SOD and GSH-Px activities in serum of the 100 μg/kg group were increased, while MDA content was decreased, which indicated the antioxidant effect of CeO₂NPs. With the increase in dose, oxidative stress induced by CeO₂NPs was enhanced. **Conclusions** Low-dose-CeO₂NPs are safe and exert an antioxidant effect. With the increase in dose, the toxicity of CeO₂NPs also increases gradually.

【Keywords】 CeO₂NPs; intraperitoneal administration; histopathology; redox indicator

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[作者简介] 张倩 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 比较医学、组织胚胎学。E-mail: 1924711335@qq.com

[通信作者] 殷俊 (1973—), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 比较医学、组织胚胎学。E-mail: sy-yinjun@163.com

氧化铈(cerium oxide, CeO_2)是重要的镧系稀土氧化物,在机械、催化、光学、生物医学等领域具有很高的研究与应用价值^[1-3]。 CeO_2 的应用主要基于 CeO_2 的催化活性,铈原子既可呈现+3价(全还原态),也可呈现+4价(全氧化态),催化活性源自于 $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$ 之间的转换^[4]。纳米材料具有体积小、比表面积大、吸附能力强等独特优势。纳米氧化铈(cerium oxide nanoparticles, CeO_2NPs)较 CeO_2 体相材料而言, $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 可逆转换能力更强,因此催化活性也更强^[3]。相对于 Ce^{4+} 而言, Ce^{3+} 是不稳定的,它在遇到氧化剂,如活性氧(reactive oxygen, ROS)时,可通过氧化还原反应将 ROS 清除并转化为 Ce^{4+} ;当细胞内无过多的 ROS 时, CeO_2NPs 晶体的求稳特性又会使 Ce^{4+} 转化为 Ce^{3+} ,如此循环往复。 CeO_2NPs 具有超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)模拟活性^[5-6],当 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 比率较高时, CeO_2NPs 表现出较强的 SOD 模拟活性,相反,当 $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$ 比率较高时,则 CAT 模拟活性较强。 CeO_2NPs 的这种模拟天然抗氧化酶的特性使其在生物抗氧化方面具有重要应用前景,有望成为治疗氧化应激相关疾病的新型药物^[7-8]。

纳米粒子可以通过吸入、摄入或皮肤渗透的方式进入体内,穿过生物膜进入细胞,引起可能的氧化应激、炎症、基因突变甚至细胞死亡,因此,根据体相材料得到的生物安全性评价结果并不完全适用于纳米材料^[9]。目前, CeO_2NPs 的毒理学资料有限且不完整,已有研究者报道了 CeO_2NPs 的生物分布、生物累积以及对肺、肝等器官的毒性,但结果时有争议,且 CeO_2NPs 的亚急性毒性资料更需补充^[10-12]。本研究旨在了解小鼠腹腔注射 CeO_2NPs 后主要脏器组织结构变化、附睾精子数量和形态变化、血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和 SOD 水平变化等生物学指标,其结果可为 CeO_2NPs 的进一步毒理研究提供参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

本研究选用 8 周龄 ICR 雄性小鼠(SPF 级)共 35 只,体重 23~28 g,购自扬州大学比较医学中心[SCXK(苏)2022-0009],所有小鼠均饲养在扬州大学比较医学中心[SYXK(苏)2022-0044]屏障环境

中,环境温度控制在 20~26℃,湿度控制在 40%~70%,12 h/12 h 光照黑暗交替,给予自由饮食和饮水。动物实验均由扬州大学伦理委员会审批通过(NSFC2020-SYXY-20),并按照实验动物使用的 3R 原则给予人道关怀。

1.2 主要试剂与仪器

氧化铈(CeO_2)分散体,纳米颗粒粒径<25 nm,购于 Sigma-Aldrich 公司,货号与规格:643009-100 ML,重量百分比浓度为 10%,分散于水中。超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号:A003-1;丙二醛(MDA)测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号:A001-3;谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号:A005-1;苏木精-伊红(HE)染液购自南京建成生物工程研究所,批号:D006-1;无水乙醇购自天津市津东天正精细化学试剂厂,批号:20210110;4%多聚甲醛购自索莱宝,批号:P1110。组织脱水机购自德国徕卡公司,型号:ASP200 S;石蜡包埋机购自德国徕卡公司,型号:EG1150 H;石蜡切片机购自德国徕卡公司,型号:RM2235。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及管理

健康雄性小鼠 35 只,按体重随机分为 5 组,对照组(control)、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量组(CeO_2NPs 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量组(CeO_2NPs 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量组(CeO_2NPs 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$)和 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量组(CeO_2NPs 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$),每组 7 只,自由采食饮水。分别按 0、100、500、1000、5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重隔日腹腔注射 CeO_2NPs 混悬液,共注射 14 次,计 28 d。给药后停饲 3 h,自由饮水。其间连续监测小鼠体重、呼吸、消化、皮肤、被毛等状态及死亡情况,直至实验结束。实验结束后小鼠禁食 13~15 h,第 2 天处死小鼠,检测各项指标。

1.3.2 器官系数测定

准确称量小鼠体重和肝、脾、肾、睾丸、附睾等脏器重量并计算器官系数。脏器系数(mg/g)=脏器重量(mg)/小鼠体重(g)。

1.3.3 附睾精子分析

(1)精子存活率:单侧附睾放入 35℃ 盛有 2 mL 生理盐水的平皿中,纵向剪开若干切口,35℃ 水浴 20 min,让精子游出。高倍镜下观察 200 条精子,计算精子存活率。(2)精子畸形率:制精子悬液推片,

甲醇固定后 HE 染色,高倍镜下观察 1000 条精子,计算精子畸变率。

1.3.4 组织病理观察

多聚甲醛固定器官,常规包埋,切 5 μm 厚的组织片,常规 HE 染色后,光学显微镜下观察。

1.3.5 血清 MDA、SOD、GSH-Px 水平测定

血清中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量的测定严格按照试剂盒说明进行。

1.4 统计学方法

应用 IBM SPSS statistics 22 软件对数据进行单因素方差统计学分析,组间两两比较采用配对双尾 *t* 检验,数据以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并使用 Graphpad Prism 8 绘制统计图,当 *P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 实验鼠生物学观察和大体解剖变化

实验期间,对照组和 CeO₂NPs 各剂量组小鼠形态、行为和精神状况均正常,无死亡。于染毒第 2、8、14、20、26、32 天准确称取小鼠体重,结果显示,对照组与 CeO₂NPs 各剂量组小鼠体重均增长,组间差异不显著(*P*>0.05,图 1),说明 CeO₂NPs 染毒并未

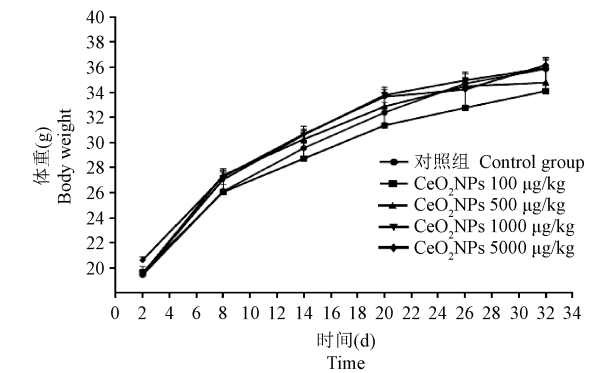


图 1 小鼠体重

Figure 1 Weight of CeO₂NPs treated mice

表 1 CeO₂NPs 对雄性小鼠器官系数的影响($\bar{x} \pm s$,mg/g)

Table 1 Coefficients of organs after exposed to CeO₂NPs

脏器 Organ	对照组 Control group	CeO ₂ NPs			
		100 μg/kg	500 μg/kg	1000 μg/kg	5000 μg/kg
肝 Liver	52.25±1.00	56.81±1.86	52.25±0.46	60.75±1.94 *	64.20±1.41 **
脾 Spleen	3.21±0.24	3.76±0.16	3.78±0.19	3.89±0.20	4.13±0.20 *
肾 Kidney	7.80±0.31	7.40±0.36	7.65±0.20	8.15±0.21	7.46±0.17
睾丸 Testis	4.19±0.21	3.91±0.16	4.12±0.13	4.01±0.11	3.65±1.15 *
附睾 Epididymis	0.88±0.17	0.88±0.58	0.95±0.39	0.89±0.30	0.78±0.48 **

注:与对照组相比, * *P*<0.05, ** *P*<0.01。
Note. Compared with the control group, * *P*<0.05, ** *P*<0.01.

对小鼠生长发育造成不良影响。剖解结果显示,5000 μg/kg 剂量组部分小鼠肝、脾明显肿大,单侧睾丸和附睾萎缩,其它器官大体结构无明显变化。

2.2 CeO₂NPs 对雄性小鼠脏器系数的影响

脏器系数在一定程度上反映了 CeO₂NPs 染毒对小鼠器官的影响,可对 CeO₂NPs 的安全性进行初步分析。如表 1 所示,与对照组相比,100 μg/kg 剂量组和 500 μg/kg 剂量组各脏器系数均无差异(*P*>0.05);1000 μg/kg 剂量组肝系数升高显著(*P*<0.05),肾、脾、睾丸和附睾系数无明显改变(*P*>0.05);5000 μg/kg 剂量组睾丸和脾系数变化显著(*P*<0.05),肝和附睾系数变化极显著(*P*<0.01)。该结果说明大剂量 CeO₂NPs 染毒可对小鼠的肝、脾、睾丸和附睾造成影响。

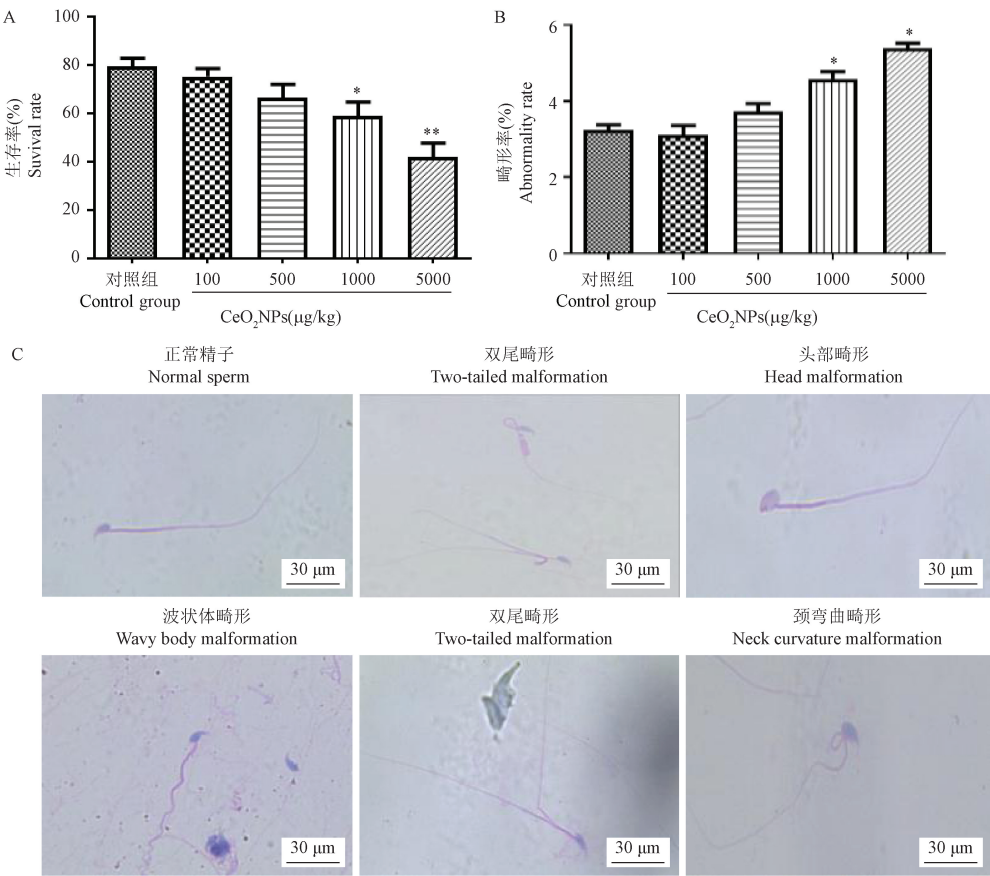
2.3 CeO₂NPs 对小鼠精子数量和质量的影响

与对照组相比,100 μg/kg 剂量组和 500 μg/kg 剂量组精子存活率和精子畸形率均无明显改变(*P*>0.05);1000 μg/kg 剂量组精子存活率下降(*P*<0.05),5000 μg/kg 剂量组精子存活率显著下降(*P*<0.01);1000 μg/kg 剂量组和 5000 μg/kg 剂量组精子畸形率均显著升高(*P*<0.05)。该结果表明低剂量 CeO₂NPs 染毒对精子存活率和畸形率无明显影响,但随着 CeO₂NPs 染毒剂量升高,小鼠精子存活率呈下降趋势,畸形率呈上升趋势(图 2)。

2.4 CeO₂NPs 对雄性小鼠脏器组织结构的影响

如图 3 所示,对照组肝结构正常,肝小叶轮廓清晰,肝索明显,肝窦内皮细胞清晰可见(图 3A1);1000 μg/kg 剂量组肝小叶结构基本清晰,肝内有大小不等的炎性灶,可见肝窦内皮细胞和巨噬细胞的细胞质里有大量的 CeO₂NPs 颗粒(图 3A2、A3);部分 5000 μg/kg 剂量组肝中出现肉芽肿,肉芽肿内有大量吞噬了 CeO₂NPs 的内皮细胞(图 3A4)。对照

组睾丸曲精小管和睾丸间质结构正常,曲精小管管壁细胞层次清晰,管腔内有大量的成熟的精子(图 3B1);大于 1000 $\mu\text{g/kg}$ 剂量组睾丸曲精小管管壁细胞脱落,充塞于管腔之中,管壁厚度变薄,部分曲精小管萎缩(图 3B2~B4)。对照组脾结构正常,白髓、红髓清晰(图 3C1);大于 1000 $\mu\text{g/kg}$ 剂量组脾结构基本正常,在脾内可见有吞噬了 CeO_2NPs 的巨噬细胞(图 3C2)。对照组和各剂量组肾组织结构正常,肾小体、肾小管结构清晰(图 3D1、D2)。



注:A: CeO_2NPs 对小鼠精子存活率的影响;B: CeO_2NPs 对小鼠精子畸形率的影响;C: CeO_2NPs 染毒小鼠附睾尾精子形态改变。与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

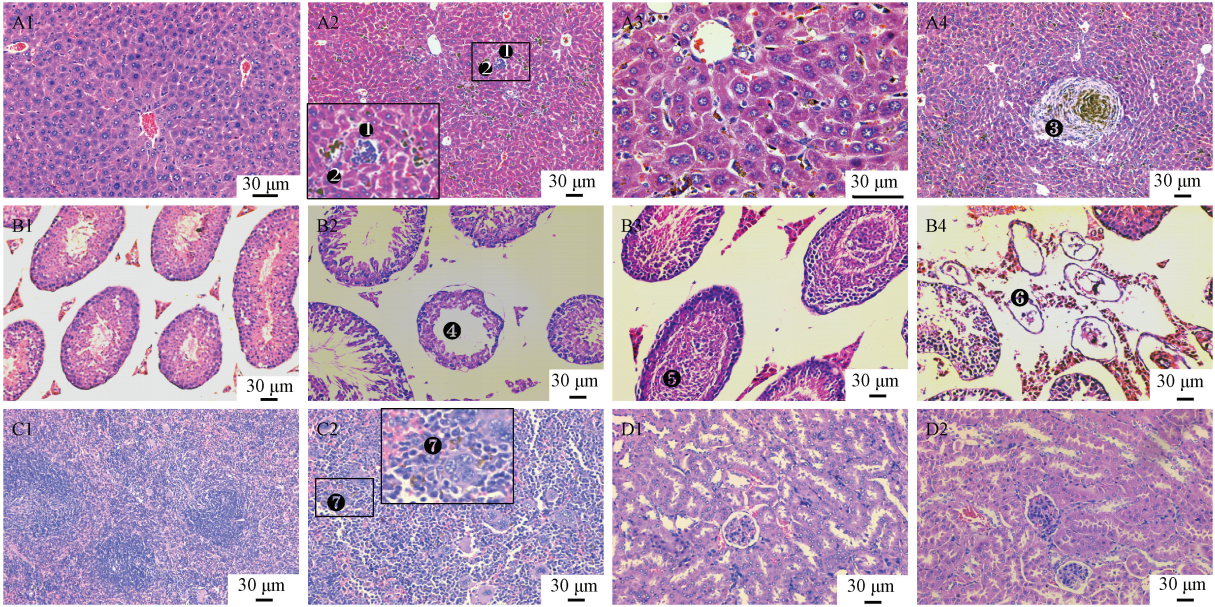
图 2 CeO_2NPs 对小鼠精子数量和质量的影响

Note. A, Effect of CeO_2NPs on sperm survival rate in mice. B, Effect of CeO_2NPs on sperm abnormality rate in mice. C, Morphological changes of sperm in cauda epididymis of mice exposed to CeO_2NPs . Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Figure 2 Effect of CeO_2NPs on the sperm quantity and quality of mice

表 2 CeO_2NPs 对雄性小鼠血清 MDA,SOD,GSH-Px 水平的影响($\bar{x}\pm s$)					
Table 2 Effects of CeO_2NPs on MDA, SOD and GSH-Px levels in serum of male mice					
项目	对照组	CeO_2NPs			
Item	Control group	100 $\mu\text{g/kg}$	500 $\mu\text{g/kg}$	1000 $\mu\text{g/kg}$	5000 $\mu\text{g/kg}$
SOD(U/mL)	152.25±1.00	176.81±1.86*	142.25±0.46	135.05±1.94	127.20±1.41*
MDA(nmol/mL)	6.21±0.24	5.86±0.16	6.38±0.19	7.09±0.20	11.43±0.20**
GSH-Px(U/mL)	62.25±0.31	72.21±0.36	55.32±0.20	41.05±0.21*	29.46±0.17**

注:与对照组比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.



注: A1: 对照组肝; A2~A4: 实验组肝; B1: 对照组睾丸; B2~B4: 实验组睾丸; C1: 对照组脾; C2: 实验组脾; D1: 对照组肾; D2: 实验组肾。①肝内炎性灶; ②肝窦内皮细胞和巨噬细胞的细胞质里有大量的氧化铈颗粒; ③肝中出现了肉芽肿, 肉芽肿内有大量的吞噬了氧化铈的内皮细胞; ④曲精小管管壁厚度变薄; ⑤曲精小管管壁细胞脱落, 充塞于管腔之中; ⑥曲精小管萎缩; ⑦脾内吞噬氧化铈的巨噬细胞。

图 3 CeO₂NPs 对雄性小鼠脏器的组织病理学分析 (HE)

Note. A1, Control group liver. A2~A4, Experimental group livers. B1, Control group testis. B2~B4, Experimental group testes. C1, Control group spleen. C2, Experimental group spleen. D1, Control group kidney. D2, Experimental kidney. ①Inflammatory lesion in the liver. ②Abundant cerium oxide particles in the cytoplasm of sinusoidal endothelial cells and macrophages. ③Granuloma in the liver, with a large number of endothelial cells that have ingested cerium oxide particles. ④Wall of the seminiferous tubule became thinner. ⑤Wall cells of the seminiferous tubule fall off and fill the lumen. ⑥Atrophied seminiferous tubule. ⑦Macrophage that have ingested cerium oxide particles in the spleen.

Figure 3 Histopathology of organs in male mice after exposed to CeO₂NPs (HE)

3 讨论

CeO₂ 已广泛应用于化妆品制造、石油精炼、燃料电池等领域。因其混合价态不稳定而具有 SOD、CAT 拟酶活性^[13], 可通过催化分解生物体内过量的自由基来维持机体氧化还原平衡, 在生物抗氧化方面具有重要的应用前景, 有望成为治疗氧化应激相关疾病的新型材料^[14-16]。纳米材料与体相材料的理化性质不尽相同, 因此, 当 CeO₂ 被制成纳米级颗粒时, 其代谢和毒性机制也会有所变化^[9]。本研究将 CeO₂NPs 分散体经腹腔注入小鼠, 探讨 CeO₂NPs 对小鼠脏器组织结构、附睾精子质量以及血清氧化还原水平等指标的影响。

体重变化显著反映机体中毒效应, 研究显示, CeO₂NPs 并未对小鼠体重、生长发育造成不良影响。5000 μg/kg 剂量组部分小鼠肝脾肿大, 单侧睾丸和附睾萎缩, 而对照组和低剂量组则未出现类似情况; 同时, 器官系数统计结果也证实高剂量 CeO₂NPs 染毒对小鼠的肝、脾、睾丸和附睾会造成影响。

正常小鼠精子形似蝌蚪, 由头、体、尾三部分构成, 头部略扁, 呈卵圆形, 轮廓规则, 顶体清楚, 顶体帽覆盖头部表面的 1/3 以上, 在精子头部顶端呈透亮区。动物精液中正常存在少量畸形精子, 当受到某些毒物影响时, 精子畸形率可大大增加。研究表明, 大剂量 CeO₂NPs 染毒可引起精子发生多种畸形, 包括胞质脱落不完全、头部不定形、波状体畸形、双尾畸形、颈部折叠畸形等, 推论 CeO₂NPs 能够通过睾丸屏障, 影响精子发生过程, 引起小鼠精子数量和质量降低, 进而影响小鼠的生殖功能。

肝是机体重要的代谢器官, 肝中存在大量具有吞噬功能的细胞, CeO₂NPs 经腹腔吸收后被肝窦内皮细胞和巨噬细胞所吞噬, 低剂量 CeO₂NPs 腹腔染毒未见肝组织结构变化, 高剂量染毒可见肝窦内皮细胞和巨噬细胞胞质内有 CeO₂NPs 沉积, 肝实质出现大小不等的炎性灶, 部分肝中出现肉芽肿, 肉芽肿内有大量的吞噬了 CeO₂NPs 的内皮细胞。说明高剂量 CeO₂NPs 可引起肝炎症, 部分被破坏的肝组织进行纤维性修复, 形成肉芽组织增生。部分高剂

量染毒小鼠睾丸萎缩,病理观察可见睾丸曲精小管管壁细胞脱落,充塞于管腔之中,管壁厚度变薄。说明 CeO_2NPs 经腹腔吸收后进入睾丸作用于间质细胞,支持细胞和生精细胞,阻碍精子发生和成熟,造成睾丸实质萎缩,精子生成障碍,存活率降低、畸形率升高。

CeO_2NPs 通过模拟天然抗氧化酶的方式催化分解生物体内过量的 ROS 来维持机体氧化还原平衡;同时,纳米材料的大小与较大蛋白质的尺寸相当,可进入细胞内并与生物大分子相互作用,产生氧化应激等毒副作用^[3,9]。本研究结果显示,低剂量 CeO_2NPs (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 可提高血清中抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px 的活力并降低脂质过氧化产物 MDA 的含量,表明低剂量 CeO_2NPs 在体内有抗氧化作用。但随着剂量升高, CeO_2NPs 的氧化应激作用越来越明显,并呈剂量-效应关系。多数金属氧化物纳米粒子对细胞产生毒性的原因有两个:一是金属氧化物溶解产生的金属离子对细胞的毒性;二是纳米粒子对细胞产生的氧化应激毒性。 CeO_2NPs 不溶于介质,所以 CeO_2NPs 的毒性仅来自纳米粒子,这也是 CeO_2NPs 毒性低,生物相容性高的原因^[17-20]。

CeO_2NPs 生物相容性高,具有可再生的生物抗氧化作用,在能源、环境、生物医药等领域多有应用,因此, CeO_2NPs 将不可避免地进入环境和人体中,我们终将面对 CeO_2NPs 所引发的健康问题^[1]。本文介绍了小鼠亚急性腹腔 CeO_2NPs 染毒后对主要脏器组织结构、附睾精子数量和结构、血清氧化还原指标等水平的影响。结果表明,低剂量 CeO_2NPs 对机体较安全,并表现出一定的抗氧化作用,随着剂量增加, CeO_2NPs 对机体的毒性也逐渐增强。如何科学地利用 CeO_2NPs , 以期在其活性和毒性之间寻求最佳平衡,还有很长的路要走,这不仅考虑到 CeO_2NPs 的使用剂量,还需考虑其颗粒大小、颗粒形状等诸多因素。

参考文献:

- [1] Saifi MA, Seal S, Godugu C. Nanoceria, the versatile nanoparticles: promising biomedical applications [J]. J Control Release, 2021, 338: 164-189.
- [2] Mortazavi Milani Z, Charbgo F, Darroudi M. Impact of physicochemical properties of cerium oxide nanoparticles on their toxicity effects [J]. Ceram Int, 2017, 43(17): 14572-14581.
- [3] Wang Z, Shen X, Gao X, et al. Simultaneous enzyme mimicking and chemical reduction mechanisms for nanoceria as a bio-antioxidant: a catalytic model bridging computations and

- experiments for nanozymes [J]. Nanoscale, 2019, 11(28): 13289-13299.
- [4] Lord MS, Berret JF, Singh S, et al. Redox active cerium oxide nanoparticles: current status and burning issues [J]. Small, 2021, 17(51): e2102342.
- [5] Shi X, Tian Y, Zhai S, et al. The progress of research on the application of redox nanomaterials in disease therapy [J]. Front Chem, 2023, 11: 1115440.
- [6] Estevez AY, Ganesana M, Trentini JF, et al. Antioxidant enzyme-mimetic activity and neuroprotective effects of cerium oxide nanoparticles stabilized with various ratios of citric acid and EDTA [J]. Biomolecules, 2019, 9(10): 562.
- [7] Tang JLY, Moonshi SS, Ta HT. Nanoceria: an innovative strategy for cancer treatment [J]. Cell Mol Life Sci, 2023, 80(2): 46.
- [8] 王腾, 孙迦楠, 施绮雯. 纳米氧化铈在肿瘤防治中的应用研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(15): 1901-1906.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Wang M, He H, Liu D, et al. Preparation, characterization and multiple biological properties of peptide-modified cerium oxide nanoparticles [J]. Biomolecules, 2022, 12(9): 1277.
- [12] Yokel RA, Tseng MT, Butterfield DA, et al. Nanoceria distribution and effects are mouse-strain dependent [J]. Nanotoxicology, 2020, 14(6): 827-846.
- [13] Thao NTM, Do HDK, Nam NN, et al. Antioxidant nanozymes: mechanisms, activity manipulation, and applications [J]. Micromachines (Basel), 2023, 14(5): 1017.
- [14] 吕广明, 王艳杰, 刘瑞, 等. 纳米氧化铈的抗氧化生物应用 [J]. 中国科学(化学), 2013, 43(10): 1309-1321.
- [15] Hosseini M, Mozafari M. Cerium oxide nanoparticles: recent advances in tissue engineering [J]. Materials (Basel), 2020, 13(14): 3072.
- [16] Wu H, Liao H, Li F, et al. Bioactive ROS-scavenging nanozymes for regenerative medicine: reestablishing the antioxidant firewall [J]. Nano Sel, 2020, 1(3): 285-297.
- [17] 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.
- [18] Egbuna C, Parmar VK, Jeevanandam J, et al. Toxicity of nanoparticles in biomedical application: nanotoxicology [J]. J Toxicol, 2021, 2021: 9954443.
- [19] Kalyanaraman V, Naveen SV, Mohana N, et al. Biocompatibility studies on cerium oxide nanoparticles-combined study for local effects, systemic toxicity and genotoxicity *via* implantation route [J]. Toxicol Res (Camb), 2019, 8(1): 25-37.
- [20] Li H, Xia P, Pan S, et al. The advances of ceria nanoparticles for biomedical applications in orthopaedics [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 7199-7214.