

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 (CeO₂NPs) 是一种广泛应用的纳米稀土金属氧化物。实验研究证明, CeO₂NPs 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, CeO₂NPs 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 CeO₂NPs 在不同浓度、摄入途径和粒径下与炎症的关系: CeO₂NPs 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 CeO₂NPs 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 (CeO₂NPs) are a kind of widely used nanometer rare earth metal oxide. Experimental studies show that CeO₂NPs 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, CeO₂NPs have an inflammatory effect by inducing oxidative stress and then cell toxicity. This paper summarized the relationship between inflammation and CeO₂NPs at different concentrations, through different intake pathways, and with different particle sizes: CeO₂NPs are prone to have an inflammatory effect with a higher concentration *in vivo*; the intake pathways determine where the particles accumulate; and CeO₂NPs 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 nm 的粒子, 具有独特的物理化学性质^[1]。纳米氧化铈 (CeO₂NPs) 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。CeO₂NPs 在治疗癌症^[2]、肥胖^[3]、阿尔茨海默病^[4]等疾病方面已取得一定进展。研究发现 CeO₂NPs 具有抗炎作用^[5-6], 但也会诱导炎症发生。CeO₂NPs 的抗炎作用主要是依靠其强大的抗氧化作用^[7], 作为一种可再生的抗氧化剂, CeO₂NPs 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^[8], 减少氧化应激反应, 进而减弱氧化应激介导的炎症作用^[9]。而 CeO₂NPs 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。CeO₂NPs 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^[10], 诱导炎症发生。研究证明 CeO₂NPs 诱导 ROS 生成会造成细胞毒性, 促使细胞 DNA 损伤和凋亡^[11], 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^[12-13]。

CeO₂NPs 这种看似矛盾的性能, 归因于其独特的空间结构。CeO₂ 晶体具有萤石立方结构, 其中八面体空隙为 Ce⁴⁺, 四面体空隙为 O²⁻。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

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

面形成氧空位, Ce^{4+} 转变为 Ce^{3+} , ROS 存在条件下氧空位消除, Ce^{3+} 转变为 Ce^{4+} 。 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} 之间相互转换, 使 CeO_2 NPs 具有抗氧化和促氧化作用^[14], 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^[15]。 CeO_2 NPs 中会同时存在 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} , 但当粒径减小时其表面形成的氧空位增多, 所以 Ce^{3+} 浓度随着 CeO_2 NPs 粒径减小而增加^[16-17], CeO_2 NPs 表现出抗炎作用。另外 CeO_2 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^[18], 而且不同给药方式也会影响 CeO_2 NPs 在体内的作用^[8]。所以确定合适的粒径、浓度以及摄入途径是 CeO_2 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 CeO_2 NPs 与炎症的关系, 为今后开展相关研究提供依据。

1 CeO_2 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, CeO_2 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^[19] 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 CeO_2 NPs 后发现, CeO_2 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 CeO_2 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^[20]。给大鼠一次性静脉注射 $85 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ CeO_2 NPs (5 nm 粒径范围内) 后发现, CeO_2 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^[21]。

浓度对 CeO_2 NPs 的影响在细胞中表现得更加突出。将粒径 <80 nm、质量浓度分别为 $20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $50 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 CeO_2 NPs 与神经元样 PC12 细胞共同孵育 72 h, 发现 CeO_2 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^[22]。 CeO_2 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症细胞因子, 并增强炎症细胞的吞噬能力, 抑制炎症发生^[23-24]。将上皮结肠腺癌细胞 (Caco-2 细胞) 暴露于粒径 <25 nm、 $0.001 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($172 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 的 CeO_2 NPs 中仅 2 h 后发现, CeO_2 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^[25]。 CeO_2 NPs

对细胞的毒性作用主要是因为 ROS 诱导氧化应激^[11], 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^[26]。

CeO_2 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。 CeO_2 NPs 主要通过尿液和粪便清除^[27]。但若进入体内的 CeO_2 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 CeO_2 NPs 往往更容易引发炎症反应^[28-29], 而且高浓度的 CeO_2 NPs 容易聚集成团, 更易引起毒性作用^[30-31]。相对而言, 较低浓度 (每 kg 体重十分之几 mg 或 μg) 的 CeO_2 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 CeO_2 NPs 不论是一次性还是连续 2 周持续给药, 都有抗炎作用^[19, 32], 可能是因为 CeO_2 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 CeO_2 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) - 1β 水平, 减轻胃黏膜炎症^[33]。减轻炎症的机制之一可能是 CeO_2 NPs 的抗氧化性^[34]。 CeO_2 NPs 能调节与抗氧化应激有关的核因子- κB 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- α 、IL-6、IL- 1β 的产生, 发挥抗炎作用^[9, 35]。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 CeO_2 NPs 后发现, CeO_2 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^[32]。炎症的发生与 CeO_2 NPs 诱导的氧化应激密切相关, 而且 CeO_2 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^[36]。给大鼠单次静脉注射和单次口服粒径 <20 nm、 $300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 CeO_2 NPs 24 h 后发现, 通过静脉摄入的 CeO_2 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 CeO_2 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 CeO_2 NPs 并未造成组织细胞损伤^[37]。

由此可知, 不同途径摄入的 CeO_2 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^[37]; 通过呼吸道进入体内的

CeO₂NPs 更容易引发肺部炎症^[38], 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。CeO₂NPs 的低溶解度使其在器官持续存在并且在肝、肾、脾和血液中累积, 引发炎症反应^[39-41]。不仅如此, CeO₂NPs 还可通过嗅觉传导通路导致神经元损伤^[42]。研究表明吸入 CeO₂NPs 后, 动脉粥样硬化易感小鼠小脑和脑中炎症细胞因子、肿瘤坏死因子水平升高^[43]。

1.3 粒径

通常在粒径较小的情况下, CeO₂NPs 更容易表现出抗炎作用。Golyshkin 等^[33]认为 CeO₂NPs 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 CeO₂NPs 能够引起氧化应激反应, 诱导炎症发生^[44]。CeO₂NPs 进入机体前后的粒径会有所不同。粒径在 18~150 nm 的 CeO₂NPs 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^[36, 45]。需要注意的是, 粒径的大小虽然影响 CeO₂NPs 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⁻¹、粒径分别为 5 nm 和 160 nm 的 CeO₂NPs 后发现, 两种粒径下 CeO₂NPs 均可通过减弱氧化应激反应, 抑制溃疡发生^[33, 46]。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^[42]。

不同粒径下 CeO₂NPs 表现的 Ce⁴⁺ 和 Ce³⁺ 比例不同。随着粒径的减小, CeO₂NPs 更容易表现为 Ce³⁺, 而粒径增大时 Ce⁴⁺ 增多^[16]。CeO₂NPs 表现出 Ce³⁺ 时能有效清除羟基自由基^[47], 清除能力随着 Ce³⁺ 浓度增加而增强^[48]。当浓度一定时, 粒径在 7.1~14.7 nm 比粒径更小的 CeO₂NPs 能够清除更多的自由基, 因为极小粒径下的 CeO₂NPs 容易发生团聚, 表面积减小的同时 CeO₂NPs 对羟基自由基清除能力减弱^[49]。而当 CeO₂NPs 过多表现出 Ce⁴⁺ 时容易产生促氧化作用^[14, 50], 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 CeO₂NPs 与炎症的关系。CeO₂NPs 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有效药物之一。但与此同时它

的致炎作用也不容忽视。使 CeO₂NPs 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 CeO₂NPs 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 CeO₂NPs 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 CeO₂NPs 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 CeO₂NPs 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 CeO₂NPs 在不造成机体损伤情况下发挥其性能。

参考文献

- [1] RADOMSKA A, LESZCZYŹYŹYN 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- β 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] HEKMATIMOGHADDAM S, IMAN M, SARDO H S, et al. Gelatin hydrogel containing cerium oxide nanoparticles covered by interleukin-17 aptamer as an anti-inflammatory agent for brain inflammation [J]. *J Neuroimmunol*, 2019, 326 : 79-83.
- [7] KOBYLIAK N, VIRCHENKO O, FALALYEYeva 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 D M, et al. TiO₂, CeO₂ 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, MAARSCHALKERWEERD 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 M X, ZHU Y F, CHANG H F, et al. Nanoceria restrains PM_{2.5}-induced metabolic disorder and hypothalamus inflammation by inhibition of astrocytes activation related NF- κ B 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 A J, 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] DUANGHATHAIPORNSUK S, ALATEEQ F A, KIM S S, 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)