

纳米氧化铈抗氧化保护心肌细胞的研究进展

袁敏¹ 韩轩茂² 简雪峰²

(1. 内蒙古科技大学包头医学院研究生院, 内蒙古 包头 014010; 2. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院心内科, 内蒙古 包头 014010)

【摘要】 纳米氧化铈(CeNPs)是一种很强的自由基清除剂。研究表明,CeNPs 可预防炎症导致的氧化应激,也可调节免疫反应缓解炎症。炎症期间,不同的免疫反应具有明显不同的能量需求。过量的活性氧会造成氧化应激,而线粒体或其他细胞内来源产生的活性氧在心肌细胞缺血再灌注损伤的发病机制中起关键作用,CeNPs 因其具有极好的氧缓冲能力及生物可降解性,目前在抗氧化研究中受到极大关注。现综述国内外 CeNPs 抵抗氧化应激、保护心肌细胞的具体机制,可能为 CeNPs 在临床心血管疾病的治疗中提供新的理论依据。

【关键词】 纳米氧化铈;氧化应激;活性氧;炎症;心肌损伤

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.07.018

Cerium Oxide Nanoparticles in Antioxidant Protection of Myocardial Cells

YUAN Min¹, HAN Xuanmao², LIN Xuefeng²

(1. Graduate School of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Inner Mongolia, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, Inner Mongolia, China)

【Abstract】 Cerium oxide nanoparticles (CeNPs) are a powerful free radical scavenger. Studies have shown that CeNPs can prevent oxidative stress caused by inflammation, and can also regulate immune response to alleviate inflammation. During inflammation, the different immune responses have obviously different energy requirements. Excessive reactive oxygen species can cause oxidative stress, and reactive oxygen species produced by mitochondria or other intracellular sources play a key role in the pathogenesis of myocardial ischemia reperfusion injury. CeNPs have attracted great attention in antioxidant research because of their excellent oxygen buffering capacity and biodegradability. In this paper, the specific mechanism of CeNPs resisting oxidative stress and protecting myocardial cells at home and abroad is discussed, which provides a new theoretical basis for CeNPs in the treatment of clinical cardiovascular diseases.

【Key words】 Cerium oxide nanoparticles; Oxidative stress; Reactive oxygen species; Inflammation; Myocardial damage

抗氧化剂最早在 20 世纪下半叶开始流行。在 20 世纪 90 年代初期,一项大型人体研究表明,维生素 E 补充剂可能与降低心血管疾病风险有关,这将抗氧化剂在临床中的应用推向了高潮^[1]。此前,虽然也有许多临床前研究和流行病学工作报道了抗氧化剂对慢性炎症、神经变性和癌症相关的有益作用^[2-3],但因抗氧化剂的反应性不受控制、溶解性差、吸收曲线有限、生物利用度低,并且在靶点的浓度低等一系列特点,使得抗氧化疗法在医疗方向的发展受到限制^[4]。如今,只有少数抗氧化剂达到了使用标准并投入临床应用,包括用于治疗乙酰氨基酚过量的 N-乙酰半胱氨酸、用于治疗脑梗死的依达拉奉、用于治疗糖尿病神

经病变的 α -硫辛酸、用于治疗慢性静脉功能不全的一些类黄酮(膳食植物中存在的多酚化合物),以及用于治疗骨关节炎的黄芩素和儿茶素^[5-6]。不过,这些治疗还远远不能满足目前临床对抗氧化剂使用的需求。纳米酶作为一种天然酶与纳米材料结合的新型人工酶,近年来被广泛报道。由于纳米酶稳定的结构和理化特性,使其具有高稳定性、易扩增以及低成本的优点^[7],目前已有相当多的纳米材料被发现具有模拟酶活性,并在环境保护、疾病治疗等方面展现出巨大潜力^[8]。金属元素铈(Ce)是从氟碳铈矿中提取到的一种氧化剂,是所有稀有元素中含量最丰富的,该元素具有极好的氧缓冲能力,Ce 与氧通过水相合成法以

纳米粒子的形式组合在一起,构成了新型纳米材料纳米氧化铈(cerium oxide nanoparticles, CeNPs),其晶体结构中 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} 可快速而方便地交换,根据其表面 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 的混合价态的存在,以及表面存在的大量氧空位,使其表现出氧缓冲优势。这些氧空位可使 CeNPs 具有超氧化物歧化酶模拟活性、过氧化氢酶模拟活性、羟基和一氧化氮清除活性^[9-10]。CeNPs 在生理 pH 值状态下表现出最佳的抗氧化性能,而在酸性条件下表现为氧化酶的性能^[11]。因此, CeNPs 可为受到氧化应激的机体细胞提供高效、持久的保护作用。虽然其抗氧化的具体机制目前尚未十分明确,但因为 CeNPs 对正常组织显示出的毒性最小,同时可提供对活性氧(reactive oxygen species, ROS) 依赖性氧化损伤细胞的保护作用^[12],使其成为预防和治疗氧化应激导致的相关疾病的潜在治疗工具,目前已在生物及医学领域的应用中引起了极大的关注。

1 CeNPs 对 ROS 的调控

大量研究^[13-15]表明, CeNPs 可降低 ROS 水平,在体内、体外清除 ROS,进而降低大多数炎症介质,防止内皮细胞损伤,减少因 ROS 的过量产生而导致的坏死和凋亡。炎症严格意义上讲是免疫应答反应的外在表现,炎症可能通过在免疫反应期间清除 ROS 来瞄准代谢过程,从而调整免疫反应^[16]。炎症与氧化应激是相互促进的关系,ROS 作为信号分子在炎症反应的进展中起重要作用,ROS 的过量产生导致机体氧化应激进而发生炎症。炎症反应过程中机体会快速释放大量炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 和 IL-6 等,并在短时间内生成大量 ROS,从而造成机体的炎症反应^[17]。体内 ROS 的清除主要依靠超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性, CeNPs 因其具有以上两种酶的模拟活性,可清除过量产生的 ROS。Zheng 等^[18]的研究表明,通过检测三种炎症相关因子(TNF- α 、一氧化氮、IL-6) 的表达,得出 CeNPs 可下调以上三种炎症因子的表达,从而减轻炎症反应;通过模拟超氧化物歧化酶的活性,使用过氧化氢诱导细胞应激,利用 H2DCFDA 分析得出 CeNPs 可清除超氧自由基,具有抗氧化能力,证实减少氧化应激有助于减轻炎症反应。因此,可以得出, CeNPs 可通过调控炎症因子的表达,进而调控 ROS 的产生,在机体内炎症的发生和发展中起重要作用。

ROS 作为氧化呼吸链过程中产生的高氧化性化合物,在机体免疫调节中发挥着不可忽视的作用。Ce 的两种氧化态使得氧空位的形成和占据成为可能,氧空位对其氧(电子)缓冲能力是必不可少的,因此其能

作为氧化反应和还原反应的催化剂。CeNPs 在再循环过程中是抗还原剂(Ce^{4+} 到 Ce^{3+}) 还是抗氧化剂(Ce^{3+} 到 Ce^{4+}),要依赖于周围移除的过量的 ROS。在 M1(致力于无氧糖酵解)极化过程中,ROS 被 CeNPs 有效清除,但当细胞表达 M0(致力于有氧糖酵解)或 M2(致力于脂肪酸氧化)表型时,没有观察到 CeNPs 的活性或生物效应。可以看出 CeNPs 的 ROS 缓冲能力随着 ROS 浓度的增加而增加,直到 CeNPs 表面饱和。不仅如此, CeNPs 的生物降解性也可通过其 $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ 的相互转化被证明,在催化循环过程中,“活化”态的 Ce^{3+} 会从纳米粒子中泄漏出来并游走,在体内可降解成无害的 Ce^{3+} ,通过尿液排出体外^[9]。因此,正是因为 CeNPs 可通过降低 ROS 的水平而发挥抗炎作用,并且因其具有可观的生物降解性,使其在医学生物领域越来越受到重视。

2 氧化应激造成心肌损伤的机制

通俗来讲,氧化应激要么是 ROS 水平的升高,要么是抗氧化剂水平的降低。当氧化物质的水平高于抗氧化剂的水平时,氧化还原稳态就会被扰乱并导致氧化应激。这些氧化物质的低水平是正常信号转导过程所必需的,但较高水平的氧化物质已被证明与许多病理状态有密切关系。过量产生的自由基是导致人体许多氧化应激造成相关疾病的主要原因。

氧化应激在急性心肌损伤以及进行性心脏和血管疾病中的致病作用越来越明显。氧化应激可导致氧化还原敏感转录因子的激活和促炎细胞因子如 TNF- α 的转录。心肌损害的机制可能涉及多种复杂的因素,其中 ROS 的产生、脂质过氧化以及氧化应激损伤备受关注^[19];同时也涉及心肌内炎症反应的增强及 TNF- α 和 IL-1 等促炎介质的释放;以及线粒体功能障碍和细胞变性引起的心肌细胞凋亡等^[20],但目前大多数研究更倾向于 ROS 产生过量所导致的心肌损害。其中促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 被认为是进行性心功能不全造成的心肌相关疾病过程中的潜在参与者^[21-23]。这些细胞因子由心肌中的所有有核细胞类型产生,可能通过 ROS 诱导的细胞内信号转导(如核因子- κB)等机制的激活,进而造成心肌损伤。缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)诱发性损伤是导致冠心病的主要原因,在心肌 IR 过程中,内皮细胞不仅产生大量的 ROS,而且会显著降低抗氧化活性,ROS 的过量增加会导致冠心病的 IR 损伤,而 ROS 的水平可由谷胱甘肽过氧化物酶家族调节。有研究^[24-25]发现,在冠心病患者中,谷胱甘肽过氧化物酶的过度表达可通过抑制 ROS 的产生减少 IR 引起的凋亡。此外,抑制 TRPM4(一种钙激活的非选择性阴离子通道)

可保护心肌免受 IR 损伤,通过实验证明,对 TRPM4 的封锁可能通过保持线粒体膜的活性和细胞内 ATP 水平,减少 ROS 的产生来保护心肌细胞免受氧化应激的影响^[26]。

3 CeNPs 保护心肌细胞的机制

目前,纳米医学和生物工程领域的研究人员已生产出具有独特的 ROS 清除能力的纳米级抗氧化剂(即纳米抗氧化剂),成功地治疗了 ROS 相关的疾病,在心肌 IR、糖尿病、视网膜疾病、胃肠炎症、肝脏炎症、脑卒中、帕金森病和癌症的治疗中发挥作用,以上这些疾病都与过量的 ROS 产生和炎症有关^[27]。因此,从理论的角度来看,抗氧化剂既可以保护机体免受氧化应激,又可以通过抑制 ROS 依赖性炎症反应促进病原性炎症的解决,使机体恢复体内稳态平衡^[28],因此,CeNPs 在未来生物医学领域的应用前景十分可观。

此前,在 Pagliari 等^[29]的研究中首次证实了 CeNPs 颗粒对心脏祖细胞免受氧化应激有着前所未有的长期保护作用,心肌祖细胞内 ROS 的减少可能是由于纳米颗粒的自我再生机制,包括前文中提到的 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} 氧化还原循环与超氧化物和过氧化氢反应的离子状态,模拟两种关键抗氧化酶——超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的作用而发挥作用。因为 CeNPs 的仿生抗氧化作用和抗炎特性,可减少 ROS 的产生进而减少炎症和随后的组织损伤。所以,到目前为止已有大量关于心肌 IR 的相关研究,而 DNA 断裂已被证明会引发 ROS 的产生,这将会破坏抗氧化剂和 ROS 产生之间的平衡。Mohamed^[30]的研究通过用 CeNPs 与醋酸铅共处理瑞士白化小鼠造成铅毒性模型,研究发现在 CeNPs 与醋酸铅共给药的 CeNPs 小鼠的心脏组织中观察到,DNA 断裂诱导显著减少,凋亡相关基因(p53 及 K-ras)和炎性细胞因子(IL-6 和环氧合酶-2)的信使 RNA 表达水平的提高可能源于 CeNPs 清除 ROS 的能力,并且通过 2,7-二氯荧光素二乙酸盐染色显示的 ROS 水平的降低也得到了证实。因为炎症细胞因子环氧合酶-2 和 IL-6 是炎症反应的主要调节剂,同时,研究还证明包括 IL-6 和环氧合酶-2 在内的炎性细胞因子的信使 RNA 高表达,从而证明通过给予醋酸铅可以诱导 ROS 的额外产生而触发炎症,因此可以得出结论,ROS 充当炎性信号分子和介质,并且在炎症疾病进展中也具有重要作用。Nassar 等^[31]提供了 CeNPs 通过抑制内皮素-1 和内皮素 A 受体改善肺动脉高压大鼠模型中的肺动脉高压以及减少心脏肥大的证据,研究表明在 CeNPs 治疗组中,与心脏抗氧化相关的所有氧化应激参数均显著降低,0.5 mg/kg 的 CeNPs 可导致 ROS 减少 70%,过氧化氢减少了 50%,

谷胱甘肽水平提高 50%,同时抗凋亡蛋白胱天蛋白酶 3 在不同浓度的 CeNPs 治疗组中均有不同程度的降低,因此研究得出结论,CeNPs 可减少炎症介质的产生,改善右心室肥大,减弱心脏的氧化应激和凋亡。相关团队其他研究人员^[32-33]还通过在两种不同动物模型中研究了 CeNPs 对阿霉素造成的心脏毒性的改善,实验发现在高剂量和低剂量的 CeNPs 预处理组中,乳酸脱氢酶水平、肌酸激酶同工酶水平均显著降低,同时,在高剂量组中发现,内源性抗氧化物谷胱甘肽及过氧化氢酶活性显著增加,不仅如此,在低剂量 CeNPs 预处理组还显示促炎因子 IL-6 及 TNF- α 水平显著降低,因此可以得出结论,CeNPs 可能通过减轻氧化应激减轻炎症反应,从而使阿霉素诱导的心脏毒性减轻,这将为临床上在预防阿霉素等化疗药物造成心肌损伤的治疗中提供更多的可能。El Shaer 等^[34]在研究中观察到 CeNPs 作为心脏保护剂在异丙肾上腺素心脏毒性大鼠模型中的抗氧化效果,并与经典的卡托普利进行比较,发现 CeNPs 除了可通过抗氧化机制提高抗氧化能力外,还改善了大多数生化参数,肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶、门冬氨酸转氨酶和丙氨酸氨基转移酶水平均显著下降,而抗氧化酶、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的水平均显著升高。以上多项研究均从不同方向证明了 CeNPs 是通过发挥其自身再生的抗氧化特性,减少 ROS 的产生进而减轻心肌细胞氧化应激和炎症过程,为保护心脏功能不全和延缓心室重塑的进展提供了更充分的依据^[35-36]。

4 CeNPs 抗氧化保护心肌细胞的发展前景

本文从免疫调节方向描述了 CeNPs 与 ROS 的关系,通过控制细胞能量供应来调节免疫化学潜能,从而调节免疫反应。免疫细胞相对于它们的激活状态显示出不同的分解代谢模式,与它们的特定功能(维持、清除、防御、分解和修复)相关,这些功能与不同的 ROS 需求和产生相关,而 CeNPs 因其具有高度可溶性、安全性和潜在的生物可降解性,能通过减轻与许多病理障碍相关的氧化应激来表现出抗氧化、抗炎和抗血管生成的作用,进而减轻心肌细胞氧化应激,发挥保护心肌细胞的机制。但本文中所提到的相关研究中 CeNPs 多是采用不同方法进行合成,涉及 CeNPs 的理化性质及晶体结构,还需进行广泛表征,过程相对烦琐,对于 CeNPs 的应用是一难点,同时研究中也表明 CeNPs 在不同浓度组均可表现出抗氧化应激减少 ROS 的作用,因此,在相关研究过程中,CeNPs 抗氧化保护心肌细胞的最佳浓度是最重要的因素之一,但这些并不影响 CeNPs 在生物医学领域中所展现出的巨大潜力。

5 总结

综上所述,目前大部分研究更倾向于 CeNPs 是通过减少 ROS 的产生发挥抗氧化性能的。CeNPs 可通过减少 ROS 的产生保护心肌细胞免受氧化应激的损伤,但其在体内发挥作用时因摄入方式不同将导致生物分布、代谢降解以及毒性评价产生差异。如果通过大量动物实验克服这些困难,可能会打破目前抗氧化剂在临床上应用的局限性,为抗氧化剂在临床的应用提供新的指导方向。因此,探究 CeNPs 保护心肌细胞的具体机制十分重要,这将可能为人类新型纳米材料抗氧化治疗疾病开启一个崭新的时代。

参考文献

- [1] Ernst LM, Puentes V. How does immunomodulatory nanoceria work? ROS and immunometabolism[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 750175.
- [2] Carrión-García CJ, Guerra-Hernández EJ, García-Villanova B, et al. Plasma non-enzymatic antioxidant capacity (NEAC) in relation to dietary NEAC, Nutrient antioxidants and inflammation-related biomarkers[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(4): 301.
- [3] Matondo A, Kim SS. Targeted-mitochondria antioxidants therapeutic implications in inflammatory bowel disease[J]. *J Drug Target*, 2018, 26(1): 1-8.
- [4] Benfeito S, Oliveira C, Soares P, et al. Antioxidant therapy: still in search of the 'magic bullet'[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(5): 427-435.
- [5] Anekura S, Shiozawa K, Kiryu C, et al. Edaravone, a scavenger for multiple reactive oxygen species, reacts with singlet oxygen to yield 2-oxo-3-(phenylhydrazono)-butanoic acid[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2022, 70(3): 240-247.
- [6] Rotaru A, Târtea GC, Iancu M. The neuroprotective role of alpha thioctic acid and vitamin B complex in diabetic neuropathy—An experimental study[J]. *Curr Health Sci J*, 2020, 46(2): 150-155.
- [7] Mou X, Wu Q, Zhang Z, et al. Nanozymes for regenerative medicine[J]. *Small Methods*, 2022, 6(11): e2200997.
- [8] Xu B, Li S, Zheng L, et al. A bioinspired five-coordinated single-atom iron nanozyme for tumor catalytic therapy[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(15): e2107088.
- [9] Xue Y, Balmuri SR, Patel A, et al. Synthesis, physico-chemical characterization, and antioxidant effect of PEGylated cerium oxide nanoparticles[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(2): 357-367.
- [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] Li Y, Li Y, Bai Y, et al. High catalytic efficiency from Er^{3+} -doped CeO_{2-x} nanoprobes for in vivo acute oxidative damage and inflammation therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(37): 8634-8643.
- [12] Hasanzadeh L, Kazemi Oskuee R, Sadri K, et al. Green synthesis of labeled CeO_2 nanoparticles with ^{99m}Tc and its biodistribution evaluation in mice[J]. *Life Sci*, 2018, 212: 233-240.
- [13] Charbgo F, Ahmad MB, Darroudi M. Cerium oxide nanoparticles: green synthesis and biological applications[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 1401-1413.
- [14] Yu Y, Zhao S, Gu D, et al. Cerium oxide nanozyme attenuates periodontal bone destruction by inhibiting the ROS-NF κ B pathway[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(7): 2628-2637.
- [15] Saleh H, Nassar AMK, Noreldin AE, et al. Chemo-protective potential of cerium oxide nanoparticles against fipronil-induced oxidative stress, apoptosis, inflammation and reproductive dysfunction in male white albino rats[J]. *Molecules*, 2020, 25(15): 3479.
- [16] Liemburg-Apers DC, Willems PH, Koopman WJ, et al. Interactions between mitochondrial reactive oxygen species and cellular glucose metabolism[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(8): 1209-1226.
- [17] Díaz HS, Ríos-Gallardo A, Ortolani D, et al. Lipid-encapsulated grape tannins prevent oxidative-stress-induced neuronal cell death, intracellular ROS accumulation and inflammation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10): 1928.
- [18] Zheng Q, Fang Y, 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.
- [19] Wasef L, Nassar AMK, El-Sayed YS, et al. The potential ameliorative impacts of cerium oxide nanoparticles against fipronil-induced hepatic steatosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1310.
- [20] Zito C, Mangano R, Cusumà Piccione M, et al. Anthracyclines and regional myocardial damage in breast cancer patients. A multicentre study from the Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection, Italian Society of Cardiology (SIC)[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(4): 406-415.
- [21] Ugovšek S, Rehberger Likozar A, Funderle S, et al. TNF- α predicts endothelial function and number of CD34 $^{+}$ cells after stimulation with G-CSF in patients with advanced heart failure[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(8): 281.
- [22] Bilchick K, Kothari H, Narayan A, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces expression of inflammation-promoting genes related to interleukin-1 β in heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(7): 1311-1322.
- [23] Xu Y, Hu Y, Geng Y, et al. Pentraxin 3 depletion (PTX3 KD) inhibited myocardial fibrosis in heart failure after myocardial infarction[J]. *Aging*, 2022, 14(9): 4036-4049.
- [24] Liu Z, Zhang Z, Zou T, et al. Discovery of novel dihydropyrazole-stilbene derivatives for ameliorating heart failure through modulation of p38/NF- κ B signaling pathway[J]. *Bioorg Chem*, 2022, 129: 106206.
- [25] Zhang J, Jiang S, Lu C, et al. SYVN1/GPX5 axis affects ischemia/reperfusion induced apoptosis of AC16 cells by regulating ROS generation[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 4055-4067.
- [26] Wang C, Chen J, Wang M, et al. Role of the TRPM4 channel in mitochondrial function, calcium release, and ROS generation in oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 575: 96-98.
- [27] Casals E, Zeng M, Parra-Robert M, et al. Cerium oxide nanoparticles: advances in biodistribution, toxicity, and preclinical exploration[J]. *Small*, 2020, 16(20): e1907322.
- [28] Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 757-772.
- [29] 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.
- [30] Mohamed HRH. Acute oral administration of cerium oxide nanoparticles suppresses lead acetate-induced genotoxicity, inflammation, and ROS generation in mice renal and cardiac tissues[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(7): 3284-3293.
- [31] Nassar SZ, Hassaan PS, Abdelmonsif DA, et al. Cardioprotective effect of cerium oxide nanoparticles in monocrotaline rat model of pulmonary hypertension: a possible implication of endothelin-1[J]. *Life Sci*, 2018, 201: 89-101.
- [32] Kumari P, Saifi MA, Khurana A, et al. Cardioprotective effects of nanoceria in a murine model of cardiac remodeling[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 50: 198-208.
- [33] Sangomla S, Saifi MA, Khurana A, 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.
- [34] El Shaer SS, Salaheldin TA, Saied NM, et al. In vivo ameliorative effect of cerium oxide nanoparticles in isoproterenol-induced cardiac toxicity[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2017, 69(7): 435-441.
- [35] Niu J, 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.
- [36] Jain A, Behera M, Mahapatra C, et al. Nanostructured polymer scaffold decorated with cerium oxide nanoparticles toward engineering an antioxidant and anti-hypertrophic cardiac patch[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 118: 111416.

收稿日期: 2022-10-28