

## 二氧化铈纳米粒调控 M1 巨噬细胞影响成纤维细胞共培养体系的炎症因子表达

谢培森<sup>1</sup>, 关振鹏<sup>2</sup>, 魏贤杰<sup>3</sup>, 张克石<sup>2</sup>, 康清源<sup>1</sup>, 肖文韬<sup>1</sup>, 郭晓帅<sup>1</sup><https://doi.org/10.12307/2025.899>

投稿日期: 2024-10-11

采用日期: 2024-11-19

修回日期: 2025-01-02

在线日期: 2025-01-23

中图分类号:

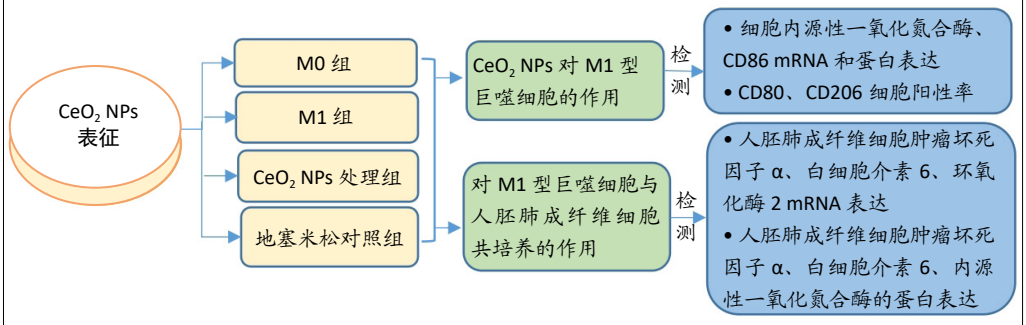
R446; R318; R593.22

文章编号:

2095-4344(2026)02-00375-09

文献标识码: A

文章快速阅读: 二氧化铈纳米粒调节组织炎症微环境



文题释义:

**二氧化铈纳米粒(Cerium Oxide Nanoparticles, CeO<sub>2</sub> NPs):** 二氧化铈是一种具有萤石结构的稀土氧化物, 二氧化铈纳米粒是颗粒尺寸在纳米量级的二氧化铈, 由于具备独特的富含氧空位、Ce价态互变的结构性性质, 使其具备良好的催化活性, 并被广泛应用于生物医学领域, 在诊断、治疗和/或管理疾病方面发挥越来越重要的作用。

**巨噬细胞极化:** 巨噬细胞是单核细胞在不同微环境中进行晚期分化, 按表型和作用效果可分为经典活化型巨噬细胞(M1型)和替代活化型巨噬细胞(M2型)。M1型巨噬细胞具有促炎作用, M2型巨噬细胞具有抗炎和组织修复作用, 两种表型的巨噬细胞与各种因子共同作用调节微生物感染和肿瘤免疫, 参与免疫调节和组织修复过程, 在维持微环境稳态发挥重要作用。

摘要

**背景:** 巨噬细胞极化对类风湿关节炎等慢性炎症性关节病具有关键作用。二氧化铈纳米粒(Cerium oxide nanoparticles, CeO<sub>2</sub> NPs)在调节组织炎症微环境等生物医疗方面有广泛应用。

**目的:** 探究CeO<sub>2</sub>NPs对巨噬细胞极化和炎症因子表达的作用, 及对巨噬细胞和成纤维细胞的共培养体系炎症调控作用。

**方法:** ①分散CeO<sub>2</sub> NPs, 采用透射电子显微镜进行形态学观察。②对人白血病单核细胞(THP-1)诱导分化建立类风湿关节炎M1型巨噬细胞促炎细胞模型。将细胞分为M0组(未分化状态的巨噬细胞)、M1组(巨噬细胞造模成功)、CeO<sub>2</sub> NPs处理组(在M1组基础上加入CeO<sub>2</sub>NPs处理)、地塞米松对照组(在M1组基础上加入地塞米松处理), 孵育48 h。用RT-qPCR、Western blot、流式细胞术检测CeO<sub>2</sub> NPs对M1巨噬细胞炎症因子(内源性一氧化氮合酶、CD86、CD80)的表达和M1巨噬细胞表型(CD80、CD206)的影响。③建立巨噬细胞和成纤维细胞共培养体系, CeO<sub>2</sub> NPs作用于上层巨噬细胞。观察CeO<sub>2</sub> NPs对共培养体系中成纤维细胞的炎症因子(白细胞介素6、肿瘤坏死因子α、环氧化酶2、内源性一氧化氮合酶)在mRNA和蛋白质水平表达的调控。

**结果与结论:** ①透射电子显微镜显示CeO<sub>2</sub> NPs直径在(19.5±2.0) nm。②与M0组相比, M1组内源性一氧化氮合酶和CD86的mRNA, 内源性一氧化氮合酶和CD80的蛋白表达上调; 与M1组相比, CeO<sub>2</sub> NPs处理组内源性一氧化氮合酶和CD86的mRNA、内源性一氧化氮合酶和CD80的蛋白表达下调; 流式细胞术显示20 nm CeO<sub>2</sub> NPs下调M1巨噬细胞数量。③与M1组相比, 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs下调共培养体系HFL1细胞炎症因子(肿瘤坏死因子α、白细胞介素6、环氧化酶2、内源性一氧化氮合酶)的mRNA和蛋白表达。④结果表明, 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs能通过抑制M1巨噬细胞促炎因子表达, 缓解共培养体系炎症, 为治疗类风湿关节炎等炎症性疾病提供新思路。

**关键词:** CeO<sub>2</sub> NPs; 巨噬细胞极化; 类风湿关节炎; 滑膜炎; Transwell 共培养; 工程化微环境

## Cerium dioxide nanoparticles regulate expression of inflammatory factors in M1 macrophages and affect fibroblast co-culture system

Xie Peisen<sup>1</sup>, Guan Zhenpeng<sup>2</sup>, Wei Xianjie<sup>3</sup>, Zhang Keshi<sup>2</sup>, Kang Qingyuan<sup>1</sup>, Xiao Wentao<sup>1</sup>, Guo Xiaoshuai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Shougang Hospital, Peking University, Beijing 100144, China; <sup>3</sup>Department of Orthopedics and Sports Medicine, Beijing Tsinghua Chang Gung Memorial Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Xie Peisen, Master candidate, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

<sup>1</sup>新疆医科大学第二附属医院, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000; <sup>2</sup>北京大学首钢医院, 北京市 100144; <sup>3</sup>清华大学附属北京清华长庚医院骨科与运动医学中心, 北京市 102218

**第一作者:** 谢培森, 男, 1998年生, 河北省邯郸市人, 汉族, 在读硕士, 主要从事生物材料和膝关节疾病的外科诊疗与发病机制的研究。

**共同第一作者:** 魏贤杰, 男, 1998年生, 山东省牟平县人, 汉族, 在读博士, 主要从事膝关节疾病的外科诊疗与发病机制研究。

**通讯作者:** 关振鹏, 博士, 主任医师, 教授, 北京大学首钢医院, 北京市 100144

**共同通讯作者:** 张克石, 博士, 主治医师, 北京大学首钢医院, 北京市 100144

<https://orcid.org/0009-0002-6352-7590> (谢培森); <https://orcid.org/0000-0001-9632-877X> (魏贤杰)

**基金资助:** 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(82102531), 项目负责人: 张克石

**引用本文:** 谢培森, 关振鹏, 魏贤杰, 张克石, 康清源, 肖文韬, 郭晓帅. 二氧化铈纳米粒调控 M1 巨噬细胞影响成纤维细胞共培养体系的炎症因子表达 [J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(2):375-383.



Wei Xianjie, Doctoral candidate, Department of Orthopedics and Sports Medicine, Beijing Tsinghua Chang Gung Memorial Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Xie Peisen and Wei Xianjie contributed equally to this article.

**Corresponding author:** Guan Zhenpeng, MD, Chief physician, Professor, Shougang Hospital, Peking University, Beijing 100144, China

**Co-corresponding author:** Zhang Keshi, MD, Attending physician, Shougang Hospital, Peking University, Beijing 100144, China

## Abstract

**BACKGROUND:** Macrophage polarization plays a key role in chronic inflammatory joint diseases such as rheumatoid arthritis. Cerium dioxide (CeO<sub>2</sub>) nanoparticles have a wide range of biomedical applications such as modulating the local inflammatory microenvironment of tissues.

**OBJECTIVE:** To investigate the role of CeO<sub>2</sub> nanoparticles on macrophage polarization and inflammatory factor expression, as well as inflammatory modulation in a co-culture system of macrophages and fibroblasts.

**METHODS:** (1) CeO<sub>2</sub> nanoparticles were dispersed and observed morphologically by transmission electron microscopy. (2) Human leukemia monocytes (THP-1) were induced to differentiate and establish the M1 macrophage pro-inflammatory cell model of rheumatoid arthritis. The cells were divided into M0 group (undifferentiated macrophages), M1 group (successful macrophage modeling), CeO<sub>2</sub> nanoparticle treatment group (M1 group with CeO<sub>2</sub> nanoparticle treatment), and dexamethasone control group (M1 group with dexamethasone treatment) and incubated for 48 hours. The effects of CeO<sub>2</sub> nanoparticles on the expression of inflammatory factors (endogenous nitric oxide synthase, CD86, CD80) in M1 macrophages and M1 macrophage phenotype (CD80, CD206) were detected by RT-qPCR, western blot assay, and flow cytometry. (3) A co-culture system of macrophages and fibroblasts was established, and CeO<sub>2</sub> nanoparticles acted on the upper macrophages. The regulation of CeO<sub>2</sub> nanoparticles on the expression of inflammatory factors (interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , cyclooxygenase-2, and endogenous nitric oxide synthase) of fibroblasts in the co-culture system was observed at the mRNA and protein levels.

**RESULTS AND CONCLUSION:** (1) Transmission electron microscopy showed that the diameter of CeO<sub>2</sub> nanoparticles was (19.5 $\pm$ 2.0) nm. (2) Compared with the M0 group, the mRNA of endogenous nitric oxide synthase and CD86, and the protein expression of endogenous nitric oxide synthase and CD80 in the M1 group were upregulated. Compared with the M1 group, the mRNA expression of endogenous nitric oxide synthase and CD86, and the protein expression of endogenous nitric oxide synthase and CD80 in the CeO<sub>2</sub> nanoparticle treatment group were downregulated. Flow cytometry showed that 20 nm CeO<sub>2</sub> nanoparticles downregulated the number of M1 macrophages. (3) Compared with the M1 group, 20 nm CeO<sub>2</sub> nanoparticles downregulated the mRNA and protein expression of inflammatory factors (tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 6, cyclooxygenase 2, and endogenous nitric oxide synthase) in the co-culture system HFL1 cells. (4) The results showed that 20 nm CeO<sub>2</sub> nanoparticles can alleviate inflammation in the co-culture system by inhibiting the expression of pro-inflammatory factors in M1 macrophages, providing a new idea for the treatment of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis.

**Key words:** CeO<sub>2</sub> nanoparticle; macrophage polarization; rheumatoid arthritis; synovitis; Transwell co-culture; engineered microenvironment

**Funding:** Youth Science Foundation Project of National Natural Science Foundation of China, No. 82102531 (to ZKS)

**How to cite this article:** XIE PS, GUAN ZP, WEI XJ, ZHANG KS, KANG QY, XIAO WT, GUO XS. Cerium dioxide nanoparticles regulate expression of inflammatory factors in M1 macrophages and affect fibroblast co-culture system. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2026;30(2):375-383.

## 0 引言 Introduction

类风湿关节炎是一种全身性自身免疫性疾病，主要影响髌、膝等活动关节。类风湿关节炎的患病率在全球范围内各不相同<sup>[1]</sup>，工业化国家的患病率普遍较高，这可能是由于暴露于环境风险因素和遗传因素造成的<sup>[2]</sup>。类风湿关节炎是一种慢性进行性炎症性疾病，表现为大小关节的对称性多发性关节炎，可能导致关节和关节周围结构损伤以及全身炎症<sup>[3]</sup>；其主要特征之一是单核细胞浸润滑膜，通过与滑膜微环境相互作用而被激活，在滑膜中，单核细胞分化为巨噬细胞，巨噬细胞是类风湿关节炎的关键致病细胞之一，滑膜成纤维细胞通过刺激促炎和组织破坏途径导致关节损伤<sup>[4]</sup>，这是类风湿关节炎相关炎症的主要驱动因素<sup>[5]</sup>。这些细胞分泌促炎细胞因子、生长因子和基质金属蛋白酶，使免疫微环境的平衡被打破，从而导致炎症的进展。其中促炎 M1 巨噬细胞的活化产生大量的促炎因子，如肿瘤坏死因子  $\alpha$ <sup>[6]</sup>、白细胞介素 1 $\beta$ 、白细胞介素 12<sup>[7]</sup>，导致关节进一步的侵蚀破坏<sup>[7]</sup>。早期诊断是获得最佳治疗成功的关键，尤其是在具有不良结局的明确风险因素（如高疾病活动性、存在自身抗体和早期关节损伤）的患者中<sup>[8]</sup>。

类风湿关节炎的治疗方法包括通过评估疾病病理活动，应用靶向治疗策略，以及使用常规、生物学和新型非生物学改善疾病的抗风湿药物。尽管目前多数患者达到治理预期，

但目前的治疗方式对部分患者没有明显效果<sup>[8]</sup>。

二氧化铈纳米粒 (Cerium oxide nanoparticles, CeO<sub>2</sub> NPs) 因具有独特的表面化学和双氧化态成为优异的抗氧化剂和自由基清除剂<sup>[9]</sup>，在医学领域受到了特别关注，其氧化还原模拟抗氧化特性在治疗由活性氧和活性氮引起的许多疾病方面是有效的<sup>[10]</sup>。CeO<sub>2</sub>NPs 在抗肿瘤<sup>[11]</sup>、抗菌<sup>[12]</sup>、抗氧化<sup>[13-14]</sup>、抗糖尿病和伤口愈合剂等方面的应用有广泛的研究<sup>[15-17]</sup>，但 CeO<sub>2</sub>NPs 对于类风湿关节炎治疗的研究相对较少。

此次研究通过建立类风湿关节炎中巨噬细胞的促炎细胞模型 (M1 型巨噬细胞)，用 RT-qPCR、流式细胞术和 Western blot 的检测手段在 mRNA 和蛋白水平上探索 CeO<sub>2</sub>NPs 对巨噬细胞的调控作用，并且建立了 M1 型巨噬细胞与成纤维细胞的 Transwell 共培养体系模拟类风湿关节炎中的滑膜组织，用 RT-qPCR 和 Western blot 探索 CeO<sub>2</sub>NPs 对共培养成纤维细胞炎症因子的调控作用。

此外，研究表明糖皮质激素能与细胞质中的糖皮质激素受体结合形成二聚体，然后进入细胞核以抑制炎症反应并促进 M1 向 M2 型巨噬细胞转化<sup>[18]</sup>。糖皮质激素通过抑制促炎因子和炎症递质 [如内源性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧化酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2) 的分泌，或促进白细胞介素 10 的表达来发挥抗炎作用<sup>[19-20]</sup>。因此，在此次研究中选择地塞米松作为阳性对照药物，用以

评估处理组的效果。

## 1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 体外细胞学实验, 组间比较采用单因素方差分析。

1.2 时间及地点 实验于 2023 年 9 月至 2024 年 4 月在北京大学首钢医院中心试验室完成。

1.3 材料

1.3.1 细胞 THP-1 人白血病单核细胞系, 可通过诱导分化为巨噬细胞; HFL1 人肺胚成纤维细胞, 细胞均来自中国湖北武汉普诺赛生物科技有限公司。

1.3.2 主要试剂  $\text{CeO}_2$  NPs(先丰纳米, 中国), Ham's F-12K 培养基(Gibco, 美国), 胎牛血清(维森特, 加拿大), 脂多糖来源于大肠杆菌 0111 : B4、二甲基亚砷(Sigma, 美国), 重组人干扰素  $\gamma$ (PeproTech, 美国), 重组人白细胞介素 13 蛋白(Abcam, 中国), 重组人白细胞介素 4 蛋白(MedChemExpress, 中国), CD80 抗体、内源性一氧化氮合酶抗体、GAPDH 抗体(Biolegend, 美国), 肿瘤坏死因子  $\alpha$  抗体、环氧化酶 2 抗体、白细胞介素 6 抗体、山羊抗兔 IgG(Affinity, 中国), DAB 试剂盒(中杉金桥, 中国), 抗体稀释液(博士德, 中国), 蛋白 marker、Tween-20、PVDF 膜(Solarbio, 中国), RNAiso Plus(Takara, 日本)总蛋白提取试剂盒、BCA 浓度测定试剂盒(碧云天, 中国), HiScript III All-in-one RT Super Mix Perfect for qPCR(Vazyme, 中国), 地塞米松(MedChemExpress, 美国)。

1.3.3 主要仪器 酶标仪(Spectramax Gemini, 美国),  $\text{CO}_2$  培养箱(Thermo fisher, 美国), 脱色摇床(金坛市医疗仪器, 中国), 恒温水浴锅(Invitrogen, 美国), 金属浴(Invitrogen, 美国), 正置显微镜(Olympus, 日本), 透射电子显微镜(JEOL, 日本), 电子天平(生工, 中国), 超声震荡仪器(宏祥机械科技有限公司, 中国), 配胶架(BIORAD, 美国), 凝胶成像系统(BIORAD, 美国), 化学发光成像分析仪(BIORAD, 美国), 荧光定量 PCR 仪(Applied Biosystems, 美国)。

1.4 实验方法

1.4.1 纳米材料的制备与表征 第一步是制备前驱体溶液。将 Ce(III) 溶解在 50 mL ddH<sub>2</sub>O 中, 在 70 °C 回流搅拌制成 0.26 的前驱体溶液。加入氢氧化铵溶液(3 mol/L, 25 mL), 将溶液 pH 值提高到 8.8 后立即启动反应, 持续 5 min。对于氢氧化铈沉淀的老化, 将溶液在 65 °C 下放置孵育 20 h。老化阶段即是将析出物进一步脱水, 并在常温条件下进行溶解-再结晶过程。将产物孵育后, 在室温下 10 000 r/min 离心 15 min 将溶液分离。除去上清液后, 用无水乙醇洗涤 5 次。最终产物二氧化铈纳米粒在 ddH<sub>2</sub>O 悬浮液中保存, 并在

+4 °C 温度下保存以备后续使用。用无水乙醇分散  $\text{CeO}_2$  NPs, 经过超声充分振荡后, 通过透射电子显微镜对  $\text{CeO}_2$  NPs 的形态进行不同倍镜下成像。

1.4.2 THP1 细胞和 HFL1 细胞的培养 人白血病单核细胞系(THP-1 细胞)采用含体积分数 10% 胎牛血清和 1% 双抗的 RPMI 1640 培养基中培养, 并在 37 °C、体积分数 5%  $\text{CO}_2$  的条件下进行培养。待细胞生长融合至 80%–90% 时, 按 1 : 3 比例进行传代。在培养期间, 每隔 2 d 更换一半培养基以维持细胞的生长。同样地, 将 HFL1 细胞接种于含体积分数 10% 胎牛血清和 1% 双抗的 DMEM 中, 在 37 °C、体积分数 5%  $\text{CO}_2$  的细胞培养箱中培养。当细胞生长融合至 80%–90% 时, 用 PBS 清洗, 然后加入 0.25% 胰酶溶液进行消化处理。随后, 终止消化过程并进行离心, 弃去上清液, 重新悬浮细胞并计数。根据所需的细胞密度, 将细胞重新接种到新的培养瓶中。所有步骤均在无菌条件下进行, 并定期观察细胞生长状态。

1.4.3 建立 THP1 细胞极化模型 在 6 孔细胞培养板中每孔加入 THP-1 细胞悬液 2 mL, 密度为  $5 \times 10^5$  个/孔, 放置于细胞培养箱中培养过夜, 随后根据实验要求进行细胞培养, 每组设置 3 个复孔。细胞分组如下: ① M0 组: 向培养基中加入 10 ng/mL 的佛波酯(Phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA, MedChemExpress), 孵育 24 h。② M1 组: 在 M0 型巨噬细胞培养基中加入 100 ng/mL 的脂多糖和 20 ng/mL 的干扰素  $\gamma$ , 孵育 48 h。③  $\text{CeO}_2$  NPs 处理组: 在 M1 型巨噬细胞模型中加入 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的  $\text{CeO}_2$  NPs, 与细胞共孵育 48 h。④地塞米松阳性药物对照组(地塞米松对照组): 在 M1 型巨噬细胞模型中同时加入 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的地塞米松, 与细胞共孵育 48 h。

1.4.4 RT-qPCR 检测 使用总 RNA 提取试剂盒对每个样品提取 1  $\mu\text{g}$  RNA。使用 cDNA 反转录试剂盒, 将 RNA 反转录为 cDNA, 使用 SYBR Green 染料法对 cDNA 进行扩增分析。PCR 扩增条件设定为: 95 °C 预变性 35 s, 之后 95 °C 变性 10 s, 60 °C 退火 30 s, 这一循环重复 40 次, 最后一个循环为 95 °C 变性 15 s, 60 °C 延伸 60 s, 95 °C 终止反应 15 s。以 GAPDH 作为内参基因, 检测相关基因的表达, 采用  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  方法计算相对基因表达量, 并对每个 cDNA 样品进行 3 次技术重复。引物序列见表 1。

1.4.5 Western blot 检测 每组细胞设置 3 个复孔, 按照总蛋白提取试剂盒的说明提取蛋白质, 用 BCA 分析试剂盒测定各样品的蛋白质浓度。100 °C 水浴 10 min 使蛋白变性, 分装、储存(-80 °C)、备用。配置分离胶和浓缩胶并进行蛋白样品上样, 用 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(室温、120 kV、100 min)分离总蛋白, 于冰上 300 mA 转膜 1.5 h, 转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上, 于 5% 脱脂奶粉中封闭

表 1 | 引物序列

Table 1 | Primer sequences

基因	引物序列	产物大小 (bp)
CD86	F: 5'-CTG CTC ATC TAT ACA CGG TTA CC-3' R: 5'-GGA AAC GTC GTA CAG TTC TGT G-3'	127
内源性一氧化氮合酶	F: 5'-TTC AGT ATC ACA ACC TCA GCA AG-3' R: 5'-TGG ACC TGC AAG TTA AAA TCC C-3'	554
GAPDH	F: 5'-TGA AGG TCG GAG TCA ACG GAT TTG GT-3' R: 5'-CAT GTG GGC CAT GAG GTC CAC CAC-3'	108
白细胞介素 6	F: 5'-ACT CAC CTC TTC AGA ACG AAT TG-3' R: 5'-CCA TCT TTG GAA GGT TCA GGT TG-3'	120
肿瘤坏死因子 $\alpha$	F: 5'-CCT CTC TCT AAT CAG CCC TCT G-3' R: 5'-GAG GAC CTG GGA GTA GAT GAG-3'	132
环氧化酶 2	F: 5'-CTG GCG CTC AGC CAT ACA G-3' R: 5'-CGC ACT TAT ACT GGT CAA ATC CC-3'	107

1 h, TBST 洗 1 min 并与一抗孵育在 4 °C 过夜 (CD80、内源性一氧化氮合酶、GAPDH、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、环氧化酶 2、白细胞介素 6, 稀释比例均为 1 : 1 000)。用 TBST 洗膜 (5 次, 5 min/次), 加入二抗后置于室温下孵育 1 h, 用 TBST 洗膜 (5 次, 5 min/次)。加入显影液置于化学发光凝胶成像系统中成像, 用 Image J 软件分析灰度值, 进行相对定量分析。

1.4.6 流式细胞术分析 CeO<sub>2</sub> NPs 对巨噬细胞表型影响 将 THP-1 细胞悬液接种到 6 孔板中, 每孔大约 2×10<sup>5</sup> 个细胞, 分组处理同 1.4.3。处理细胞后弃去培养液, 并使用 PBS 洗涤两三次。使用胰酶消化细胞, 并将其转移到 4 mL 的离心管中, 1 200 r/min 离心 5 min。用 2 mL PBS 重悬细胞并进行计数, 随后取出 5×10<sup>5</sup> 个细胞放入新的 1.5 mL EP 管中。配置 CD80 和 CD206 荧光流式抗体混合液, 1 : 200 稀释于 3%BSA 溶液 (BSA 的稀释液是 PBS), 每孔加入 100  $\mu$ L, 然后将其放入 4 °C 的冰箱中, 避光孵育 30 min。再加入 1 mL PBS 以洗去多余的抗体, 终止染色。用 300  $\mu$ L PBS 重新悬浮细胞, 使用流式细胞仪检测各指标的表达, FlowJo\_V10 进行数据处理。

1.4.7 Transwell 共培养 将 THP-1 细胞接种于 Transwell 的上室内 (100  $\mu$ L), 细胞浓度为 5×10<sup>8</sup> L<sup>-1</sup>; 将 HFL1 细胞接种于 Transwell 的下室内 (500  $\mu$ L 培养基), 细胞浓度为 5×10<sup>8</sup> L<sup>-1</sup>。上下室于 37 °C、体积分数 5% CO<sub>2</sub> 分开培养。细胞分组如下:

- ① M0 组: HFL1 细胞与经 10 ng/mL 的佛波酯处理 24 h 后的 THP-1 细胞在 Transwell 系统中共培养, 并继续孵育 48 h。
- ② M1 组: HFL1 细胞与经干扰素  $\gamma$  和脂多糖处理 48 h 后的 M0 型巨噬细胞在 Transwell 系统中共培养, 并继续孵育 48 h。
- ③ 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 处理组: 在 M1 型巨噬细胞模型中同时加入 50  $\mu$ g/mL 的 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs, 共孵育 48 h, 然后与 HFL1 细胞在 Transwell 系统中共培养, 并继续孵育。
- ④ 地塞米松阳性药物对照组: 在 M1 型巨噬细胞模型中同时加入 50  $\mu$ g/mL 的地塞米松, 共孵育 48 h, 然后与 HFL1 细胞在 Transwell 系

统中共培养, 并继续孵育。

1.5 主要观察指标 ① CeO<sub>2</sub> NPs 对 M1 型巨噬细胞的抗炎作用; ② CeO<sub>2</sub> NPs 对 Transwell 共培养中 HFL1 细胞的炎症因子表达的调控作用。

1.6 统计学分析 研究采用 SPSS 17.0 软件 (SPSS Inc., Chicago, IL) 进行数据分析。结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 t 检验进行两组间比较, 服从正态分布采用单因素方差分析 (One-way ANOVA) 中 Tukey's 法进行多重比较, P < 0.05 认为差异有显著性意义。文章统计学方法已经通过新疆医科大学第二附属医院统计学专家审核。

## 2 结果 Results

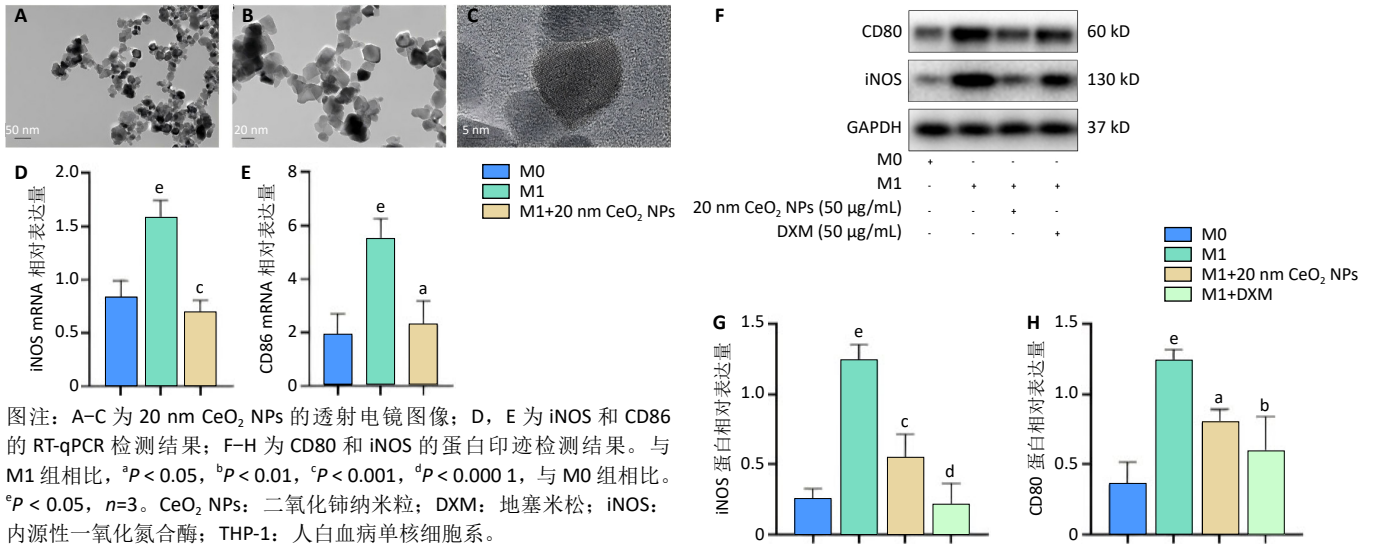
2.1 CeO<sub>2</sub> NPs 的形貌 对 CeO<sub>2</sub> NPs 进行分散之后, 应用透射电镜对 CeO<sub>2</sub> NPs 的微观形态进行了观察。如图 1A-C 显示纳米粒在低、中、高倍镜下进行表征, CeO<sub>2</sub> NPs 呈不规则多边形, 整体形貌无明显差异, 实测直径为 (19.5±2.0) nm。

2.2 RT-qPCR 检测 CeO<sub>2</sub> NPs 对于 M1 型巨噬细胞的影响 如图 1D, E 结果所示, 与 M0 未分化状态的巨噬细胞相比, M1 组中 M1 型巨噬细胞的标志物 (内源性一氧化氮合酶、CD86) mRNA 表达水平显著增加。对 M1 型巨噬细胞模型分别添加了 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 并进行 48 h 孵育, 结果显示, CeO<sub>2</sub> NPs 处理组 M1 型巨噬细胞的标志物表达显著下调。上述结果表明, M1 型巨噬细胞造模成功, 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 在抑制 M1 型巨噬细胞 mRNA 水平上具有显著效果。

2.3 Western blot 检测 CeO<sub>2</sub> NPs 对于 M1 型巨噬细胞的影响 为了进一步确定巨噬细胞造模结果和 CeO<sub>2</sub> NPs 对 M1 巨噬细胞的作用, 用 Western blot 进一步检测。如图 1F-H 结果所示, 与 M0 未分化状态的巨噬细胞相比, M1 组中 M1 型巨噬细胞的标志物 (内源性一氧化氮合酶和 CD80) 蛋白表达水平显著增加。在 CeO<sub>2</sub> NPs 处理组中, CeO<sub>2</sub> NPs 显著降低了内源性一氧化氮合酶、CD80 的蛋白表达。上述结果表明, M1 型巨噬细胞造模成功, 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 在抑制 M1 表型上具有显著效果。

2.4 流式细胞术检测 CeO<sub>2</sub> NPs 对于 M1 型巨噬细胞的影响 如图 2 结果所示, 与 M0 组相比, M1 组中 M1 细胞标志物的数量显著上升, 与 M1 组相比, 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 处理组的 CD80 阳性的细胞数量显著下调, 说明 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 对 M1 巨噬细胞有抑制作用。

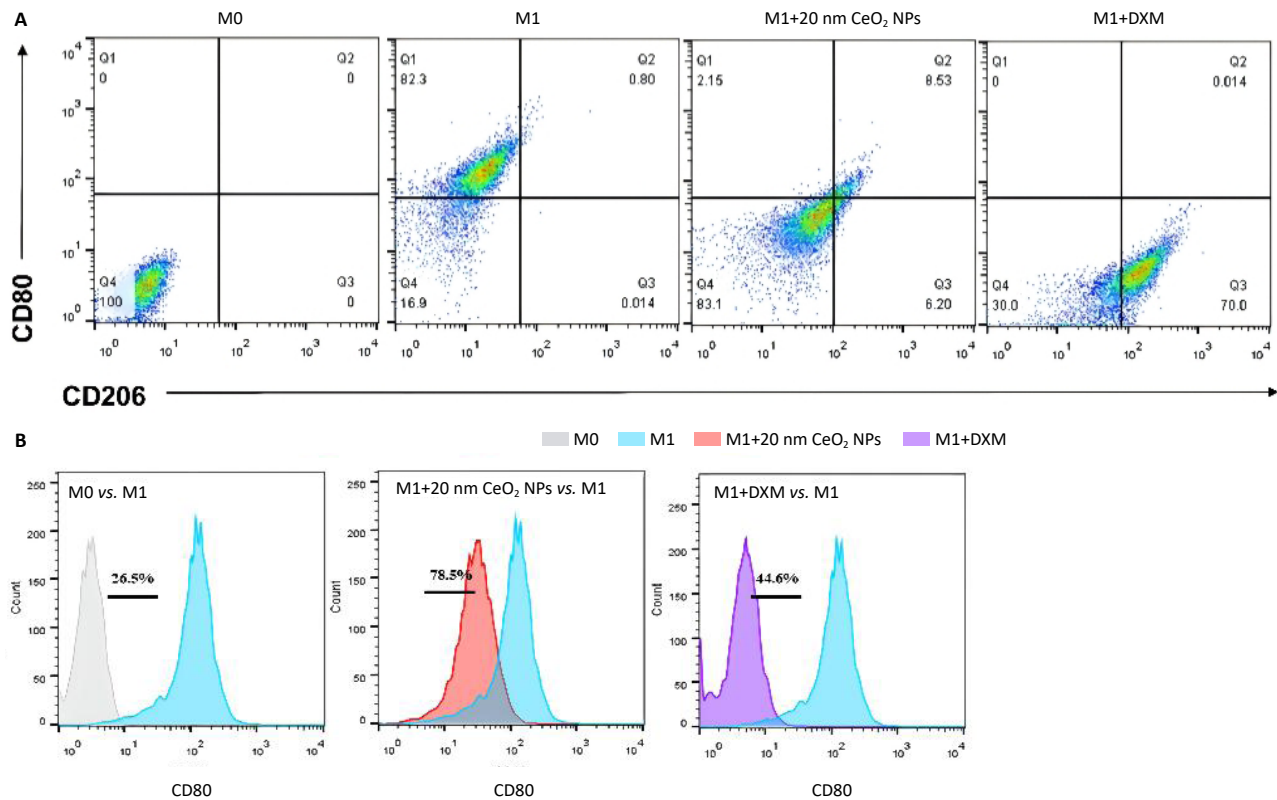
2.5 CeO<sub>2</sub> NPs 对 Transwell 共培养系统中 HFL1 细胞的间接作用 如图 3 所示, 利用 Transwell 模型模拟类风湿关节炎环境, 上层培养 THP-1 细胞并完成 M1 表型的诱导, 下层培养 HFL1 细胞。



图注：A-C 为 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 的透射电镜图像；D, E 为 iNOS 和 CD86 的 RT-qPCR 检测结果；F-H 为 CD80 和 iNOS 的蛋白印迹检测结果。与 M1 组相比，<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01, <sup>c</sup>*P* < 0.001, <sup>d</sup>*P* < 0.000 1, 与 M0 组相比。<sup>e</sup>*P* < 0.05, *n* = 3。CeO<sub>2</sub> NPs: 二氧化铈纳米粒；DXM: 地塞米松；iNOS: 内源性一氧化氮合酶；THP-1: 人白血病单核细胞系。

图 1 | CeO<sub>2</sub> NPs 对 THP-1 诱导的 M0 和 M1 巨噬细胞中细胞因子产生和极化标记物的调节作用

Figure 1 | Regulatory effects of CeO<sub>2</sub> nanoparticles on cytokine production and polarization markers in THP-1-induced M0 and M1 macrophages



图注：图 A 为 M1 巨噬细胞 CD80 和 M2 巨噬细胞 CD206 特异性标志物；B 为 M1 巨噬细胞 CD80 特异性标志。CeO<sub>2</sub> NPs: 二氧化铈纳米粒；DXM: 地塞米松。

图 2 | 巨噬细胞特异性标志物流式细胞术分析

Figure 2 | Flow cytometry analysis of macrophage-specific markers

在药物添加后，共同培养 48 h，使用 RT-qPCR 检测了 HFL1 细胞在 mRNA 水平上的炎症相关标志物 (肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 6、环氧化酶 2)。结果显示，CeO<sub>2</sub> NPs 处理组炎症因子的 mRNA 表达显著下调，见图 4A-C。使用 Western blot 检测了 HFL-1 细胞在蛋白水平上的炎症相关标志物，结果

显示，CeO<sub>2</sub> NPs 处理组炎症因子的蛋白表达显著下调，见图 4D-G。说明 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 可通过调控 M1 巨噬细胞从而影响 HFL1 细胞的炎症因子在 mRNA 和蛋白质层面的表达，且其作用与抗炎药物地塞米松效果相当，该共培养体系的体外研究说明 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 对类风湿关节炎的滑膜炎具有抑制作用。

### 3 讨论 Discussion

研究认为, 类风湿关节炎的发生基于遗传和表观遗传因素, 同时环境因素也发挥重要作用。遗传易感性、表观遗传修饰和环境因素相互作用产生的抗原和自身抗体导致免疫系统紊乱, 关节滑膜中浸润的免疫细胞氧供应不足, 可上调缺氧诱导因子 1 $\alpha$  的表达, 诱导活性氧的产生, 细胞和体液免疫反应异常导致产生大量炎症因子和炎性细胞向滑膜组织聚集<sup>[21]</sup>, 从而加重滑膜炎, 成纤维样滑膜细胞在炎症因子的刺激下过度增殖使滑膜内膜明显增厚, 炎性膜形成、附着并侵入关节软骨, 最终导致持续的关节炎和严重的关节损伤<sup>[1]</sup>。滑膜炎是类风湿关节炎发生发展的关键病理过程。

关节滑膜中的巨噬细胞可受多种因素的影响而改变其表型, 从而影响其功能。活化的巨噬细胞通常分为促炎 M1 型巨噬细胞和抗炎 M2 型巨噬细胞, 类风湿关节炎中两种表型巨噬细胞的不平衡会诱导滑膜炎, 导致关节损伤<sup>[4]</sup>, 通过调节巨噬细胞的活化状态来改善炎症环境是治疗疾病的有效方法<sup>[22]</sup>。由于 M1 型巨噬细胞的诱导和 M2 型巨噬细胞的减少可诱导类风湿关节炎滑膜出现缺氧和产生活性氧<sup>[23]</sup>, 类风湿关节炎的滑膜炎可以通过消除 M1 巨噬细胞并诱导 M2 巨噬细胞来解决<sup>[24]</sup>。

目前, 类风湿关节炎仍是一种不治之症, 临床上常用的药物有三类, 非类固醇类抗炎药、糖皮质激素和缓解疾病的抗风湿药。非类固醇类抗炎药和抗风湿药常联合使用, 对于缓解关节疼痛和肿胀效果显著, 但其作用发挥较慢, 长期使用还可能对肝肾功能产生不良影响; 而糖皮质激素虽可以迅速减轻临床症状, 但长期使用可能引起水钠代谢紊乱、白内障、骨质疏松及严重感染等不良反应<sup>[25]</sup>, 且糖皮质激素不能从根本上控制病变的发展。在这样的背景下, 需要开发出有效治疗和恢复类风湿关节炎的免疫稳态, 降低升高的活性氧水平, 解决缺氧微环境并且恢复 M1/M2 巨噬细胞平衡的新型药剂, 将有效消除慢性炎症对组织的破坏。

纳米技术为生物医学领域带来了福音。近年来, 鉴于类风湿关节炎生物学的复杂性, 没有单一的治疗方法可以完全阻止疾病的进展, 联合使用整合各种不同机制的联合给药方案已被广泛认为是弥补单一治疗缺点的一种方式。用于治疗疾病的纳米药物的开发激增, 目的是绕过当前治疗的缺陷, 纳米医学是纳米技术在诊断、治疗和 / 或管理疾病方面的医学应用<sup>[26]</sup>。大多数纳米颗粒被设计为基于核酸的疗法或小分子的递送载体, 并用于靶向炎症部位进行治疗或成像。

CeO<sub>2</sub> NPs 因独特的物理和化学性质而吸引了科学界的关注, 作为一种基于金属氧化物的纳米粒子已成为生物医学和

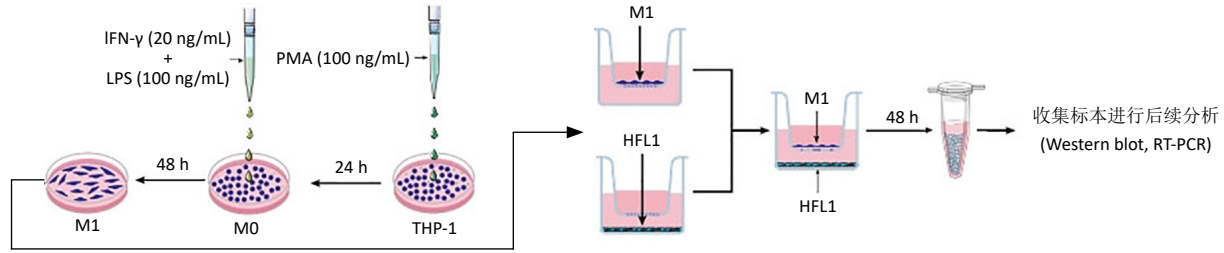
工业领域的热门材料<sup>[27]</sup>。CeO<sub>2</sub> NPs 可以合成各种形态, 包括线状、管状和球形<sup>[28]</sup>, 由于其表面具有“氧化开关”, 通过与氧原子的可逆结合, 在 Ce(III) 和 Ce(IV) 之间连续循环, 具有双重氧化还原性能<sup>[29]</sup>, 因此具有出色的活性氧清除特性。CeO<sub>2</sub> NPs 已被证明可以抑制 M1 巨噬细胞中产生的活性氧并提供氧气以成功调节缺氧诱导因子 1 $\alpha$  的表达, 从而减少异常血管生成<sup>[24]</sup>。

CeO<sub>2</sub> NPs 对正常细胞具有细胞保护作用<sup>[30-31]</sup>, 同时可以防止各种形式的活性氧自由基的产生<sup>[32]</sup>。CeO<sub>2</sub> NPs 已被发现可保护免受许多具有氧化应激背景的疾病。事实上, 已发现铈纳米粒具有环境依赖性活性氧调节特性; 此外, 由于固有的过氧化氢酶<sup>[33]</sup>、超氧化物歧化酶<sup>[34]</sup>、氧化酶、过氧化物酶和磷酸酶模拟物特性使其优于许多其他纳米粒子<sup>[26]</sup>。

CeO<sub>2</sub> NPs 对癌症细胞具有细胞毒性作用, 能够诱导癌症细胞内活性氧的产生, 进而产生干扰细胞内的活性氮, 这一特性使其成为优秀的抗癌剂<sup>[30]</sup>。有研究表明, CeO<sub>2</sub> NPs 已被证明可以减少总饱和脂肪酸和泡沫细胞产生 (脂肪变性)、活性氧产生和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的表达, 以及肝组织中的空泡化, 因此, CeO<sub>2</sub> NPs 应用被认为对肝脏疾病有前景<sup>[35]</sup>。SUN 等<sup>[36]</sup>通过 CeO<sub>2</sub> NPs 抑制活性氧, 下调巨噬细胞的 M1 极化 (促炎) 和上调巨噬细胞的 M2 极化 (抗炎和再生) 来调节宿主免疫, 从而调节牙周病中的炎症。

另一方面, 有研究显示 CeO<sub>2</sub> NPs 暴露导致正常单核细胞活力降低, 并且经处理的细胞表现出凋亡的特征性标志 (Bax 的激活、线粒体膜电位的丧失、DNA 片段化)。CeO<sub>2</sub> NPs 毒性是由线粒体损伤导致的凋亡诱导因子释放引起的<sup>[37]</sup>。一般而言, 纳米颗粒对健康的影响仍然是一个持续辩论的问题。有体外和体内实验表明, CeO<sub>2</sub> NPs 可以产生活性氧、炎症、脂质过氧化和肺损伤<sup>[38-39]</sup>。但近期研究者认为是由于所检查的靶物种和细胞类型、实验设置 (暴露浓度和持续时间) 和所使用的纳米粒 (形状、大小、纯度和表面修饰) 的可变性使 CeO<sub>2</sub> NPs 效应的准确评估变得不稳定<sup>[37]</sup>。也有研究者认为根据表面特征和直接环境, CeO<sub>2</sub> NPs 兼具抗氧化和促氧化作用, 从而调节生物系统中的活性氧水平。纳米 CeO<sub>2</sub> NPs 模拟活性氧相关酶, 在生理 pH 值下保护正常细胞免受氧化应激, 并在微酸性微环境中诱导活性氧产生, 从而触发致病细胞死亡。基于此, 课题组预实验对于不同粒径与不同浓度的 CeO<sub>2</sub> NPs 在体外作用于不同表型巨噬细胞的细胞毒性作用进行了研究, 发现 20 nm 的 CeO<sub>2</sub> NPs 在 50  $\mu$ g/mL 的细胞孵育条件下对巨噬细胞活性的影响最小。

此次研究选用直径为 20 nm 的 CeO<sub>2</sub> NPs, 有研究表明, 电镜下 10-30 nm 粒径的不规则 CeO<sub>2</sub> NPs 的等电点为 7.8,



图注：THP-1 为人白血病单核细胞系；HFL1 为人胚肺成纤维细胞；IFN- $\gamma$  为干扰素  $\gamma$ ，LPS 为脂多糖；PMA 为佛波酯。  
图 3 | 诱导 THP1 进入 M0 和 M1 巨噬细胞，并与 HFL1 细胞共培养。

Figure 3 | Induced THP1 to enter M0 and M1 macrophages and co-cultured with HFL1 cells

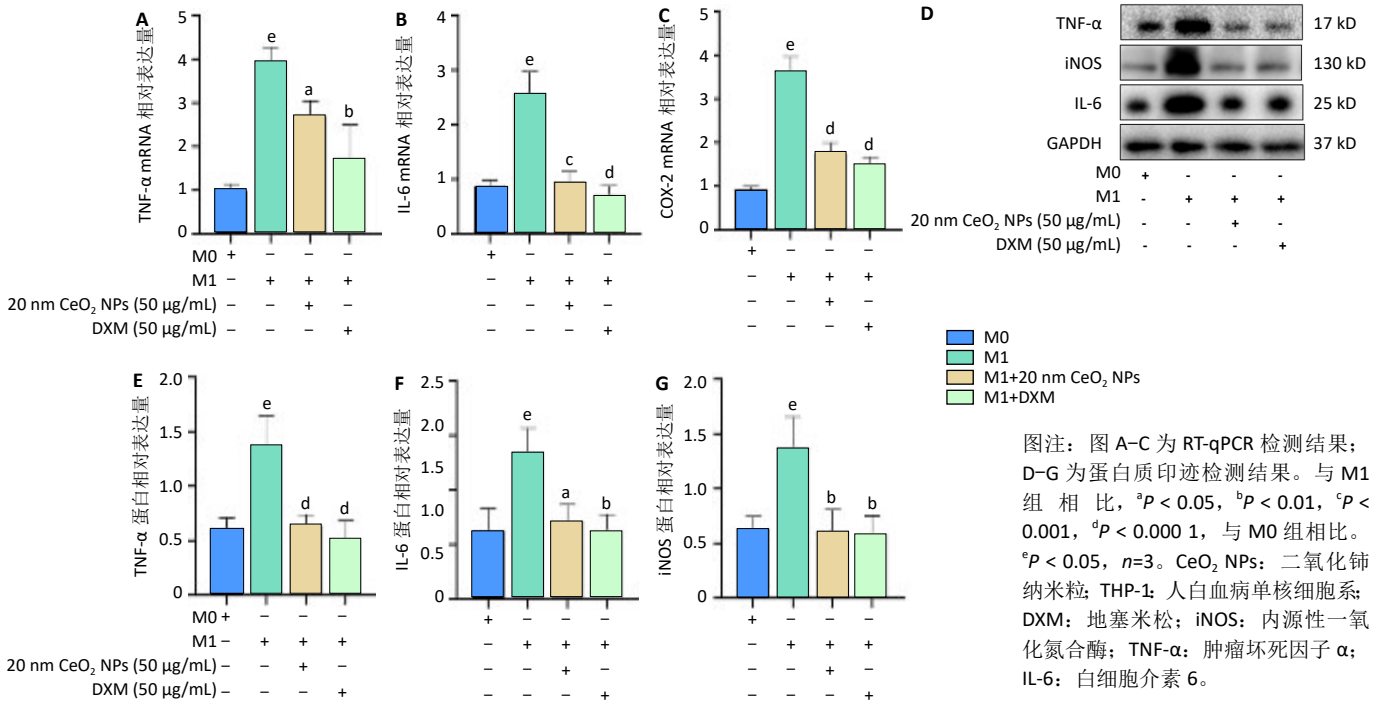
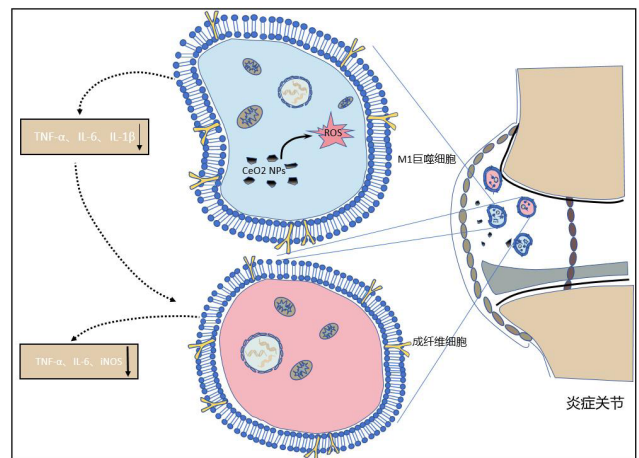


图 4 | CeO<sub>2</sub> NPs 通过 Transwell 共培养对类风湿关节炎环境中 HFL1 细胞的影响

Figure 4 | Effects of CeO<sub>2</sub> nanoparticles on HFL-1 cells in rheumatoid arthritis environment via Transwell co-culture

水 (pH 6.1) 中的 Zeta 电位为 19.1 mV，胶体稳定性一般<sup>[40]</sup>。此次实验结果显示 CeO<sub>2</sub> NPs 纳米粒对 M1 巨噬细胞有抑制其表达炎症因子的能力，降低巨噬细胞的促炎作用，间接增强巨噬细胞的对组织的修复愈合能力 (CeO<sub>2</sub> NPs 抑制炎症关节 M1 巨噬细胞炎症因子表达示意图见图 5)。

在建立细胞模型方面，考虑到类风湿关节炎病理过程中滑膜炎的特点，且由于滑膜中的主要成分是巨噬细胞样滑膜细胞和成纤维样滑膜细胞，此次研究中使用 THP-1 诱导的 M1 型巨噬细胞和 HFL1 细胞的 Transwell 非接触共培养体系来模拟类风湿关节炎的滑膜炎，体系中 THP-1 细胞与 HFL1 无直接接触共同培养。经过不同的处理后，通过 RT-qPCR 和 Western blot 分析 HFL1 细胞炎症因子的表达进而评估巨噬细胞对于 HFL1 的间接作用，结果观察到 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 通过影响巨噬细胞而间接影响成纤维细胞的炎症相关因子的表



图注：CeO<sub>2</sub> NPs 为二氧化铈纳米粒；TNF- $\alpha$  为肿瘤坏死因子  $\alpha$ ；IL-6 为白细胞介素 6；iNOS 为内源性一氧化氮合酶。

图 5 | CeO<sub>2</sub> NPs 抑制炎症关节 M1 巨噬细胞炎症因子表达

Figure 5 | CeO<sub>2</sub> nanoparticles inhibit the expression of inflammatory cytokines in M1 macrophages of inflamed joints

达, 说明 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 对于共培养模拟的炎症滑膜组织具有明显降低炎症因子表达的作用, 体外实验证明了 CeO<sub>2</sub> NPs 对于类风湿关节炎中的滑膜炎具有抗炎的作用。此外, CeO<sub>2</sub> NPs 具有调节下游炎症靶点 (核因子 κB、白细胞介素 6 和白细胞介素 8) 的能力<sup>[41]</sup>。

尽管此次实验表明 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 在抑制促炎巨噬细胞分泌炎症因子起着重要作用, 但实验仍然存在一些局限性, 虽然 M1 型巨噬细胞的激活是类风湿关节炎发生发展的关键环节, 但仍缺少 20 nm CeO<sub>2</sub> NPs 对于抗炎 M2 型巨噬细胞表型的调控, 此次研究所用细胞系以及其共培养并不能完全反映类风湿关节炎滑膜病理状态下炎症表现, 后续将提取分离类风湿关节炎患者体内的原代巨噬细胞样滑膜细胞和成纤维样滑膜细胞进行体外 CeO<sub>2</sub> NPs 的干预研究, 从而进一步探讨 CeO<sub>2</sub> NPs 对人 M1/M2 巨噬细胞的调控作用反映 CeO<sub>2</sub> NPs 对局部炎症微环境的调节。

此项研究通过应用 CeO<sub>2</sub> NPs 材料干预促炎巨噬细胞的研究, 为后续类风湿关节炎的治疗提供了一个新的思考方向, 为今后 CeO<sub>2</sub> NPs 在类风湿关节炎等相关炎症疾病中的应用提供了体外实验的部分理论依据。未来仍需要进行体外细胞实验和体内动物实验进一步评估 CeO<sub>2</sub> NPs 在类风湿关节炎治疗中的实际作用效果, 以及增加 CeO<sub>2</sub> NPs 在对动物干预的实际操作过程中安全性和有效性的研究; 此外, 还应明确 CeO<sub>2</sub> NPs 在动物体内的代谢规律, 找出其具体的作用机制以及靶点。

**作者贡献:** 第一作者和通讯作者设计实验研究, 全体作者参与实验, 第一作者撰写论文, 通讯作者进行实验指导和文章审核。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让:** 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:** 文章撰写遵守了《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》; 出版前经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重; 经小同行外审专家双盲审稿, 同行评议认为符合期刊发稿宗旨。

## 4 参考文献 References

[1] 王俊伟, 李伟, 耿兴超. 类风湿关节炎发病机制研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2024, 13(8): 67-72.  
[2] FINCKH A, GILBERT B, HODKINSON B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2022;18(10):591-602.

[3] CUSH JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Rheum Dis Clin North Am.* 2022;48(2):537-547.  
[4] KOMATSU N, TAKAYANAGI H. Mechanisms of joint destruction in rheumatoid arthritis-immune cell-fibroblast-bone interactions. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(7):415-429.  
[5] RODRÍGUEZ-UBREVA J, DE LA CALLE-FABREGAT C, LI T, et al. Inflammatory cytokines shape a changing DNA methylome in monocytes mirroring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1505-1516.  
[6] KUROWSKA-STOLARSKA M, ALIVERINI S. Synovial tissue macrophages in joint homeostasis, rheumatoid arthritis and disease remission. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(7):384-397.  
[7] CUTOLO M, CAMPITIELLO R, GOTELLI E, et al. The Role of M1/M2 Macrophage Polarization in Rheumatoid Arthritis Synovitis. *Front Immunol.* 2022;13:867260.  
[8] SMOLEN JS, ALETAHA D, MCINNES IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023-2038.  
[9] HUMAIRA, BUKHARI SAR, SHAKIR HA, et al. Biosynthesized Cerium Oxide Nanoparticles CeO<sub>2</sub>NPs: Recent Progress and Medical Applications. *Curr Pharm Biotechnol.* 2023;24(6):766-779.  
[10] LORD MS, BERRET JF, SINGH S, et al. Redox Active Cerium Oxide Nanoparticles: Current Status and Burning Issues. *Small (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany).* 2021;17(51):e2102342.  
[11] LI M, LIU J, LUO X, et al. Monoclonal Antibody-Guided Tumor-Targeted Hollow Virus-Like Cerium Oxide with Oxygen Self-Supply for Intensifying Photodynamic Therapy. *Adv Healthc Mater.* 2023;12(8):e2202418.  
[12] MENG L, TANG L, GAO F, et al. Hollow CeO<sub>2</sub>-Based Nanozyme with Self-Accelerated Cascade Reactions for Combined Tumor Therapy. *Chemistry.* 2024;30(49):e202401640.  
[13] SANMUGAM A, ABBISHEK S, KUMAR SL, et al. Synthesis of chitosan based reduced graphene oxide-CeO<sub>2</sub> nanocomposites for drug delivery and antibacterial applications. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2023;145:106033.  
[14] ERNST LM, PUNTES V. How Does Immunomodulatory Nanoceria Work? ROS and Immunometabolism. *Front Immunol.* 2022;13:750175.  
[15] BYUN SY, HAN AR, KIM KM, et al. Antibacterial properties of mesoporous silica coated with cerium oxide nanoparticles in dental resin composite. *Sci Rep.* 2024;14(1):18014.  
[16] HE J, MENG X, MENG C, et al. Layer-by-Layer Pirfenidone/Cerium Oxide Nanocapsule Dressing Promotes Wound Repair and Prevents Scar Formation. *Molecules.* 2022;27(6):1830.  
[17] YU D, CHEN L, YAN T, et al. Enhancing Infected Diabetic Wound Healing through Multifunctional Nanocomposite-Loaded Microneedle Patch: Inducing Multiple Regenerative Sites. *Adv Healthc Mater.* 2024;13(20):e2301985.  
[18] VANDEWALLE J, LUYPAERT A, DE BOSSCHER K, et al. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab.* 2018; 29(1):42-54.  
[19] CRUZ-TOPETE D, CIDLOWSKI JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):20-32.

- [20] QUAN L, ZHANG Y, CRIELAARD BJ, et al. Nanomedicines for inflammatory arthritis: head-to-head comparison of glucocorticoid-containing polymers, micelles, and liposomes. *ACS Nano*. 2014;8(1):458-466.
- [21] JANG S, KWON EJ, LEE JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):905.
- [22] YUNNA C, MENGROU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization. *Eur J Pharmacol*. 2020;877:173090.
- [23] LI Y, LIANG Q, ZHOU L, et al. An ROS-responsive artesunate prodrug nanosystem co-delivers dexamethasone for rheumatoid arthritis treatment through the HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B cascade regulation of ROS scavenging and macrophage repolarization. *Acta Biomater*. 2022;152:406-424.
- [24] KIM J, KIM HY, SONG SY, et al. Synergistic Oxygen Generation and Reactive Oxygen Species Scavenging by Manganese Ferrite/Ceria Co-decorated Nanoparticles for Rheumatoid Arthritis Treatment. *ACS Nano*. 2019;13(3):3206-3217.
- [25] PAOLINO S, CUTOLO M, PIZZORNI C. Glucocorticoid management in rheumatoid arthritis: morning or night low dose? *Reumatologia*. 2017;55(4):189-197.
- [26] SAIFI MA, SEAL S, GODUGU C. Nanoceria, the versatile nanoparticles: Promising biomedical applications. *J Control Release*. 2021;338:164-189.
- [27] FU X, LI P, CHEN X, et al. Ceria nanoparticles: biomedical applications and toxicity. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2024;25(5):361-388.
- [28] MIRAN HA, JAF ZN, ALTARAWNEH M, et al. An Insight into Geometries and Catalytic Applications of CeO<sub>2</sub> from a DFT Outlook. *Molecules*. 2021;26(21):6485.
- [29] MENG X, WANG WD, LI SR, et al. Harnessing cerium-based biomaterials for the treatment of bone diseases. *Acta Biomater*. 2024;183:30-49.
- [30] GIRIGOSWAMI A, ADHIKESAVAN H, MUDENKATTIL S, et al. Role of Cerium Oxide Nanoparticles and Doxorubicin in Improving Cancer Management: A Mini Review. *Curr Pharm Des*. 2023;29(33):2640-2654.
- [31] SAIF-ELNASR M, SAMY EM, ABDEL-KHALEK AF. Cerium oxide nanoparticles display antioxidant and antiapoptotic effects on gamma irradiation-induced hepatotoxicity. *Cell Biochem Funct*. 2024;42(5):e4092.
- [32] ALVANDI M, SHAGHAGHI Z, FARZIPOUR S, et al. Radioprotective Potency of Nanoceria. *Curr Radiopharm*. 2024;17(2):138-147.
- [33] YANG L, RAN H, YIN Y, et al. Mitochondrial Targeted Cerium Oxide Nanoclusters for Radiation Protection and Promoting Hematopoiesis. *International Journal of Nanomedicine*. 2024;19:6463-6483.
- [34] YANG J, XIAO S, DENG J, et al. Oxygen vacancy-engineered cerium oxide mediated by copper-platinum exhibit enhanced SOD/CAT-mimicking activities to regulate the microenvironment for osteoarthritis therapy. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):491.
- [35] SANDOVAL C, REYES C, ROSAS P, et al. Effectiveness of Cerium Oxide Nanoparticles in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Evolution Using In Vivo and In Vitro Studies: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15728.
- [36] SUN Y, SUN X, LI X, et al. A versatile nanocomposite based on nanoceria for antibacterial enhancement and protection from aPDT-aggravated inflammation via modulation of macrophage polarization. *Biomaterials*. 2021;268:120614.
- [37] HUSSAIN S, AL-NSOUR F, RICE AB, et al. Cerium dioxide nanoparticles induce apoptosis and autophagy in human peripheral blood monocytes. *ACS Nano*. 2012;6(7):5820-5829.
- [38] MA JY, ZHAO H, MERCER RR, et al. Cerium oxide nanoparticle-induced pulmonary inflammation and alveolar macrophage functional change in rats. *Nanotoxicology*. 2011;5(3):312-325.
- [39] PARK EJ, CHOI J, PARK YK, et al. Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicology*. 2008;245(1-2):90-100.
- [40] HUSSAIN S, AL-NSOUR F, RICE AB, et al. Cerium dioxide nanoparticles induce apoptosis and autophagy in human peripheral blood monocytes. *ACS Nano*. 2012;6(7):5820-5829.
- [41] KALASHNIKOVA I, CHUNG SJ, NAFIUIJAMAN M, et al. Ceria-based nanotheranostic agent for rheumatoid arthritis. *Theranostics*. 2020;10(26):11863-11880.

(责任编辑:王子红,邱杨,张楠)