基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003858

二氧化铈纳米通过抗炎和抗氧化缓解急性胰腺炎

欧阳冰清，杨海南，齐璐瑶，叶钟鸣，楼丽虹，游丽娇，许开亮，雷　鸣
（上海中医药大学附属第七人民医院重症医学科，上海　200137）

【摘　要】目的：探讨氧化铈纳米颗粒（cerium oxide nanoparticles，CeO_2 NPs）对急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）保护作用的机制，聚焦在其抗氧化和抗炎特性。**方法：**使用透射电子显微镜（transmission electron microscope，TEM）和动态光散射（dynamic light scattering，DLS）对 CeO_2 NPs 进行表征验证。体外实验运用细胞增殖/毒性检测试剂盒（cell counting Kit-8，CCK-8）、流式细胞术和蛋白质免疫印迹法验证 CeO_2 NPs 防止胰腺腺泡细胞凋亡的作用。体内实验将 C57BL/6 小鼠分为对照组、AP 组、AP+CeO_2 组、SAP 组和 SAP+CeO_2 组，探究 CeO_2 NPs 缓解 AP 小鼠炎症和氧化应激的作用机制。**结果：**CeO_2 NPs 具有较好的稳定性和生物相容性，TEM 显示其粒径为（50 ± 4）nm。体外实验结果显示，CeO_2 NPs 通过减轻脂质过氧化和维持线粒体膜电位，明显减少腺泡细胞凋亡。体内实验结果显示，CeO_2 NPs 降低血清淀粉酶、脂肪酶和炎症细胞因子（白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α）含量。这一结果可能与 IKK/P53/bcl-2 通路的调控相关。CeO_2 NPs 减少活性氧产生并通过调节 Nrf-2 信号通路增强了抗氧化反应。**结论：**CeO_2 NPs 通过调控 IκB 激酶/肿瘤蛋白 p53/B 细胞淋巴瘤-2（IκB kinase/tumor protein p53/B-cell lymphoma 2，IKK/P53/bcl-2）和核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）信号通路发挥抗炎和抗氧化作用，对 AP 具有良好的治疗潜力。

【关键词】二氧化铈纳米；急性胰腺炎；炎症；氧化应激
【中图分类号】R576　　**【文献标志码】**A

Cerium oxide nanoparticles alleviate acute pancreatitis through anti-inflammatory and antioxidant mechanisms

Ouyang Bingqing，Yang Hainan，Qi Luyao，Ye Zhongming，Lou Lihong，You Lijiao，Xu Kailiang，Lei Ming
（*Department of Critical Care Medicine，The Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the protective mechanism of cerium oxide nanoparticles（CeO_2 NPs）against acute pancreatitis（AP），with a focus on their antioxidant and anti-inflammatory properties. ***Methods*：**CeO_2 NPs were characterized by transmission electron microscopy（TEM）and dynamic light scattering. In *in vitro* experiments，cell counting Kit-8（CCK-8）assay，flow cytometry，and Western blotting were used to validate the role of CeO_2 NPs in preventing the apoptosis of pancreatic acinar cells. In *in vivo* experiments，C57BL/6 mice were divided into control group，AP group，AP+CeO_2 group，SAP group，and SAP+CeO_2 group to investigate the mechanism of action of CeO_2 NPs in alleviating inflammation and oxidative stress in AP mice. ***Results*：**CeO_2 NPs demonstrated relatively good stability and biocompatibility，with a particle size of（50 ± 4）nm on TEM. *In vitro* experiments showed that CeO_2 NPs significantly reduced the apoptosis of pancreatic acinar cells by alleviating lipid peroxidation and maintaining mitochondrial membrane potential. *In vivo* experiments showed that CeO_2 NPs could reduce the serum levels of amylase，lipase，and inflammatory cytokines（interleukin-6 and tumor necrosis factor-α）. This result might be related to the regulation of the IKK/P53/Bcl-2 pathway. CeO_2 NPs reduced the production of reactive oxygen species and enhanced antioxidant response by regulating the Nrf-2 signaling pathway. ***Conclusion*：**CeO_2 NPs exert anti-inflammatory and antioxidant effects by regulating the IκB kinase/tumor protein p53/B-cell lymphoma 2（IKK/P53/bcl-2）and nuclear factor erythroid 2-related（Nrf-2）signaling pathways，thereby showing promising potential for the treatment of AP.

【Key words】cerium oxide nanoparticles；acute pancreatitis；inflammation；reactive oxygen species

作者介绍：欧阳冰清，Email：1017843149@qq.com，研究方向：中西医结合治疗急危重症。
通信作者：雷　鸣，Email：leiming6891@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82174189、82304920）；国家中医优势专科建设资助项目（重症医学科）；上海市浦东新区卫生健康委员会学科建设资助项目（编号：PWxq2022-09）；上海市浦东新区科技发展基金事业单位民生科研专项资助项目（编号：PKJ2022-Y14）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250519.2044.004（2025-05-20）

急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）是一种以腹痛为主要临床表现的急腹症，全球发病率呈持续上升趋势。根据修订版亚特兰大分类标准（revised Atlanta classification），依据该疾病的局部并发症及器官功能衰竭的持续时间和程度，分为轻度、中度和重度3个等级[1-4]。重症AP（severe acute pancreatitis，SAP）患者的病死率高达30%[5]。临床上尚无特异性治疗方法，主要以对症支持治疗为主。制定靶向防治策略对降低疾病发病率及改善中重度患者预后具有重要临床意义。早期研究发现胰腺腺泡细胞水肿与活性氧（reactive oxygen species，ROS）之间存在联系，ROS蓄积是由过氧化氢（H_2O_2）、羟自由基（OH^-）、单线态氧（$^1O_2$）和超氧阴离子（O_2^-）未有效地清除产生[6]。随着对ROS和AP的深入研究，研究者发现在AP早期病理过程中，ROS水平与铁浓度呈正相关[7]，且铁过载可进一步加剧氧化应激反应。基于此，清除ROS可能是治疗AP的关键。

纳米材料具有较强的生物相容性、能够调控ROS稳态及优化药代动力学，展现出明显的生物医学应用价值[8-14]。氧化铈纳米颗粒（CeO_2 NPs）因其混合价态（Ce^{3+}和Ce^{4+}）存在形式而具有清除羟基自由基（OH^-）特性，主要表现为抗氧化酶模拟活性、清除ROS和活性氮（reactive nitrogen species，RNS）以及抗菌等生物特性。目前CeO_2 NPs已被用于治疗多种疾病[15-20]，包括牙周骨破坏、创伤以及脓毒症引起的脑损伤等。基于以上CeO_2 NPs生物特性，本研究旨在探究其作为AP潜在治疗剂的保护效应及分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料

二氧化铈（CeO_2，95%）购自阿拉丁（中国上海）。雨蛙素（ceruletides）和脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）购自MCE（中国上海）。脂肪酶试剂盒、淀粉酶试剂盒、白细胞介素-6（interleukin 6，IL-6）、白细胞介素-10（interleukin 10，IL-10）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）小鼠酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒购自威奥生物有限公司（中国上海）。RIPA细胞裂解缓冲液和BCA蛋白检测试剂盒来自百优泰公司（南京）。一抗肿瘤蛋白P53（tumor protein P53，P53）、IκB激酶（IκB kinase，IKK）、B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma 2，bcl-2）、半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶-3（cysteine-aspartic protease-3，Caspase-3）、核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）、Kelch样ECH相关蛋白1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）、血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）、甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）及二抗购买于江苏亲科生物研究中心有限公司（Affinity Biosciences）。小鼠266-6细胞系来自上海富衡生物科技有限公司。DMEM培养基和胎牛血清购自雅酶生物医药科技有限公司（上海）。

1.2 方法

1.2.1 体内实验 C57BL/6小鼠（18~22 g）购自北京斯贝福生物技术有限公司。小鼠饲养在明暗周期为12 h，可自由获取食物和水的特定的无病原体（specific pathogen free，SPF）设施中。小鼠在实验开始前1周适应性饲养。随机取3只小鼠于0、2、4、6 h分别以5 mg/kg的剂量进行CeO_2灌胃。以评估CeO_2 NPs生物安全性。30只小鼠随机分为5组（n=6）：对照组、AP组、AP+CeO_2组、SAP组、SAP+CeO_2组。AP组每小时腹腔注射1次雨蛙素（50 μg/kg），共注射7次，而对照组则注射等量的磷酸盐缓冲盐溶液（fetal bovine serum，PBS）。AP+CeO_2组在雨蛙素首次注射后的0、2、4、6 h分别以5 mg/kg的剂量进行CeO_2 NPs灌胃。SAP组的注射方法与AP组相同，但在最后1 h额外腹腔注射10 mg/kg LPS。SAP+CeO_2组在建模前的第0、2和4天上午8:00腹腔注射20 mg/kg剂量的CeO_2 NPs。小鼠在首次注射雨蛙素12 h后用3.5%的戊巴比妥钠进行处死，并在同一时间点采集样本。所有程序均已获得上海中医药大学实验动物伦理委员会批准（批准号：2024-AR-002）。

1.2.2 细胞培养和细胞毒性实验 小鼠胰腺腺泡266-6细胞系培养条件为10% FBS和添加了抗生素（包括100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素）的高糖Dulbecco改良鹰培养基（dulbecco's modified eagle medium，DMEM）。将细胞置于温度为37 ℃、二氧化碳含量为5%的培养箱中，并保持恒定的湿度。细胞在6孔板和12孔板中贴壁12 h，将其暴露于PBS溶液和不同浓度的CeO_2 NPs 2 h后加入100 nmol/L的雨蛙素刺激24 h。加入CCK-8溶液于37 ℃孵育1 h后进行酶标仪检测吸光度。

1.2.3 酶联免疫吸附测定 小鼠处死后，收集全血并在3 000 r/min下离心10 min。然后按照试剂盒提供的方案对血清进行淀粉酶、脂肪酶和炎症因子相关指标（IL-6、TNF-α、IL-10）检测。

1.2.4 苏木精-伊红染色（haematoxylin and eosin stain，HE）切片 收集胰腺并将其浸泡在4%二甲基苯和10%福尔马林溶液中固定24 h。固定后，进行组织脱水，使用浓度递增的乙醇溶液（70%、80%、90%和100%）进行梯度处理。将组织在无水乙醇和二甲基苯1∶1的混合物中浸泡20 min，直至浸泡达到完全透明，最后将组织包埋在预先熔化并准备好的石蜡中。将石蜡块进行切片，苏木精-伊红依次染色后，在光学显微镜下观察，双盲法进行病理组织评分。

1.2.5 免疫荧光染色 将新鲜提取的胰腺组织立即浸泡在包埋剂中。经过冷冻凝固后，使用冷冻切片机将组织切成5 μm厚的切片。切片在室温下放置30 min后，放置于丙酮中固定10 min，再进行20 min的干燥处理。用ROS抗体将组织孵育过夜，二抗染色1 h，随后进行DAPI抗体染色，最后在共聚焦显微镜下观察切片并拍照。

1.2.6 蛋白质免疫印迹 使用RIPA缓冲液提取蛋白质，随

后使用双喹啉酸测定法对蛋白质浓度进行定量。使用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis，SDS-PAGE）在 10 孔凝胶中加入 30 μg/孔的蛋白，电泳后进行转膜。将这些膜与相关蛋白质的特异性一抗孵育过夜，再与辣根过氧化物酶结合的二抗孵育 1 h，使用超灵敏化学发光底物显影并对其强度进行量化。

1.2.7 流式细胞术 根据脂质过氧化物（lipid peroxidation，LPO）试剂盒说明书配制染色工作液。然后将各组细胞以 700 r/min 的转速离心 3 min。加入染色液后，将细胞置于细胞培养箱中培养 30 min。然后用 PBS 洗涤细胞 3 次。最后，用流式细胞仪对样品进行检测。

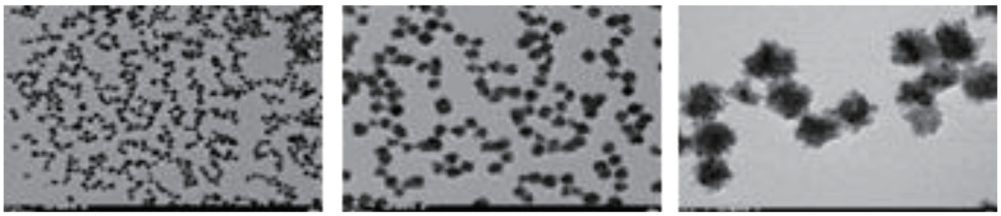
1.3 统计学方法

所有统计分析均使用 GraphPad Prism 9.0 软件进行。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。统计学差异均通过单因素方差分析进行初步评估，以确定组间是否存在明显差异。在单因素方差分析结果明显的基础上，进一步采用 Tukey 检验进行多重比较校正，以明确差异有统计学意义的组别。所有实验均重复 3 次及以上，以确保结果的可靠性和可重复性。检验水准 α=0.05。

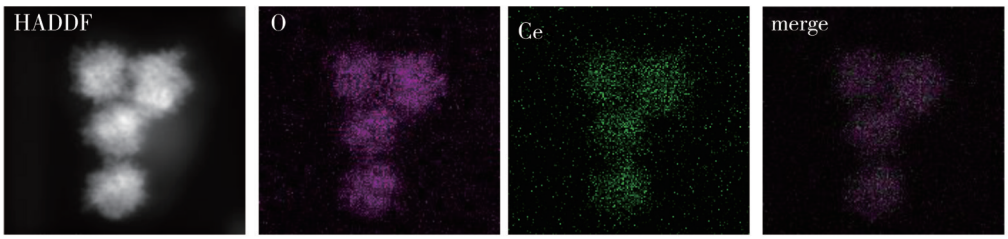
2 结 果

2.1 CeO_2 NPs 表征及生物安全性

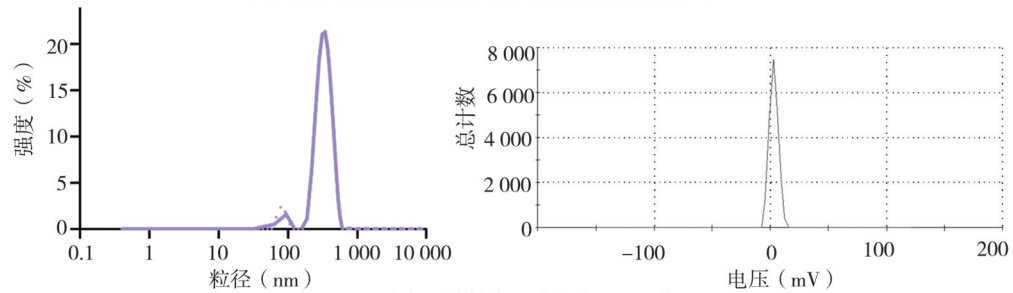
透射电子显微镜测定 CeO_2 NPs 粒径为（50 ± 4）nm（图 1A），并利用扫描透射电子显微镜进一步表征其微观结构和元素分布（图 1B）。通过动态光散射和电位分析证明了 CeO_2 NPs 稳定性和均匀性（图 1C）。在没有催化剂的情况下，铈（Ce）和氧（O）聚集在一起，铈呈 Ce^{4+} 状态。为了进一步评估生物安全性，对正常小鼠和 CeO_2 NPs 组小鼠进行苏木精和伊红染色，结果显示没有器官损伤（图 1D）。



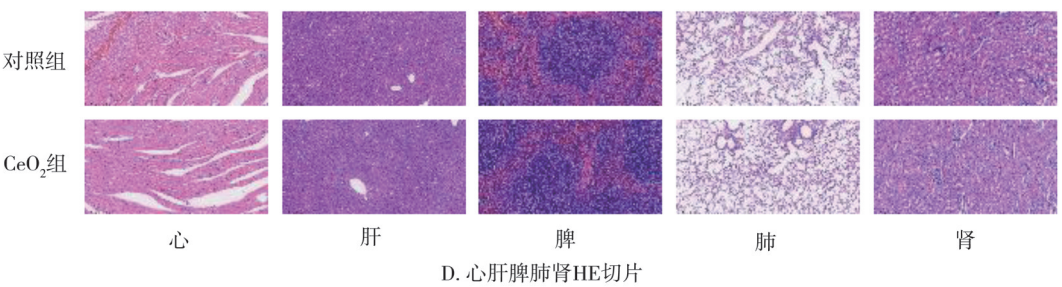
A. 纳米材料在透射电镜下（3×10^4、6×10^4、10×10^4）的结构和形态



B. 扫描透射电子显微镜显示纳米材料元素组成及分布



C. 动态光散射检测纳米粒径及电位



D. 心肝脾肺肾HE切片

注：放大倍数，心、脾、肾（20×）；肝、肺（10×）

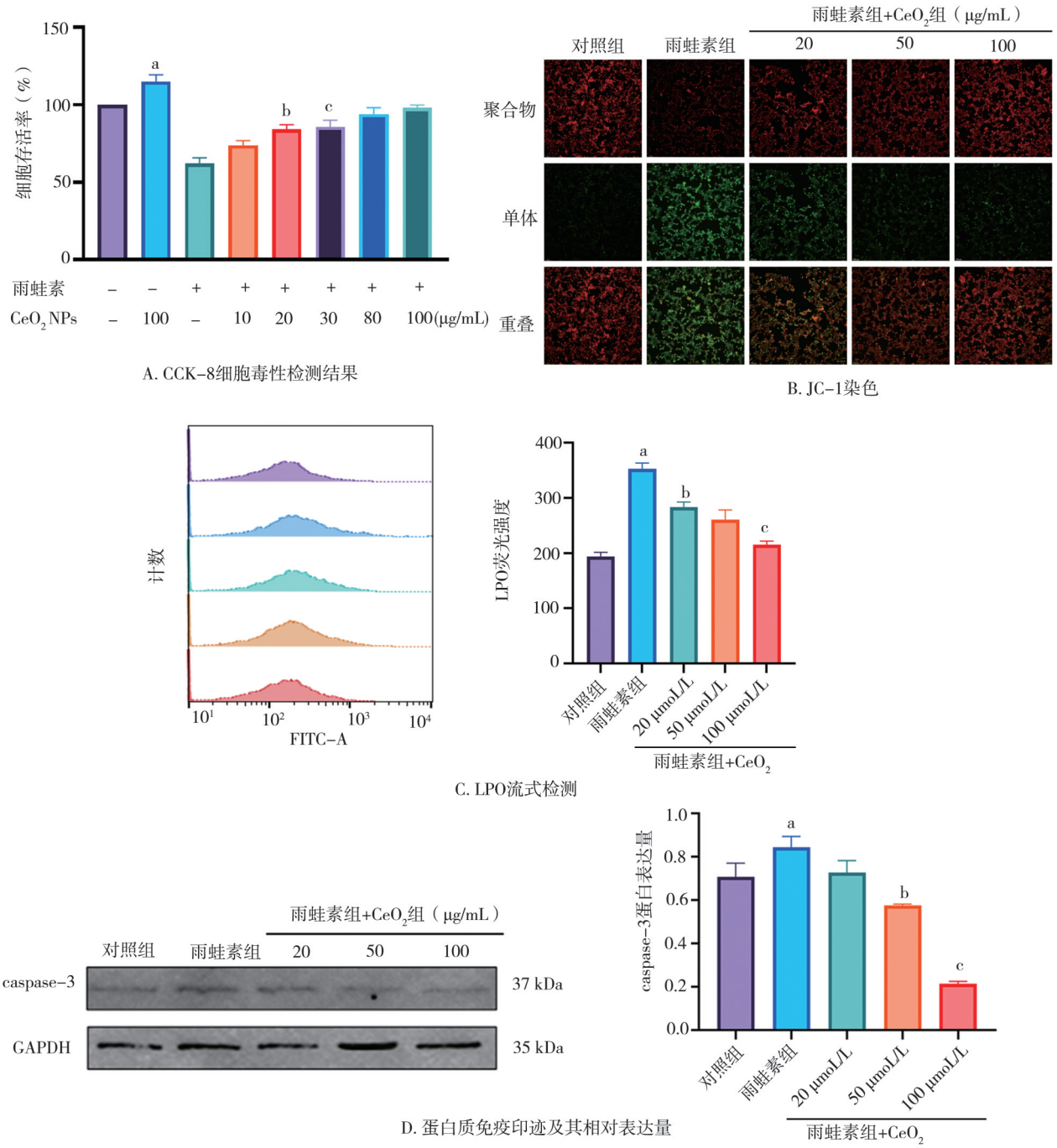
图 1 CeO_2 NPs 的表征

2.2　CeO_2 NPs 可减少雨蛙素诱导的腺泡细胞凋亡

CeO_2 NPs 在 DMEM 培养基中保持稳定。细胞增殖/毒性检测试剂盒（cell counting Kit-8，CCK-8）结果表明，CeO_2 NPs（10~100 μg/mL）对雨蛙素诱导的腺泡细胞损伤具有保护作用（图 2A）。JC-1 染色中红色代表聚合物，绿色代表单体，雨蛙素组中单体释放多于其他组，100 μg/mL CeO_2 NPs 组聚合物较雨蛙素模型组和低剂量 CeO_2 NPs 组更多（图 2B）。流式细胞术检测结果显示雨蛙素模型组 LPO 表达量高于对照组（F=24.840，P<0.001），浓度 20、50、100 μg/mL 的 CeO_2 NPs 均低于雨蛙素模型组（图 2C）。雨蛙素模型组 caspase-3 蛋白的表达高于其他组，比 100 μg/mL CeO_2 NPs 组蛋白表达量多 3 倍（F=24.580，P<0.05）（图 2D）。

2.3　CeO_2 NPs 降低 AP 小鼠体内炎症水平

HE 切片显示，AP 模型组和 SAP 模型组的中性粒细胞浸润，细胞核增多，腺泡细胞变性和坏死，AP+CeO_2 NPs 组和 SAP+CeO_2 NPs 组病理组织评分分别低于 AP 模型组和 SAP 组（图 3A、B）。SAP 组胰腺炎指标（胰淀粉酶和脂肪酶）明显高于其他组。炎症相关指标 IL-6，TNF-α 在 CeO_2 NPs 组更



A. CCK-8细胞毒性检测结果

B. JC-1染色

C. LPO流式检测

D. 蛋白质免疫印迹及其相对表达量

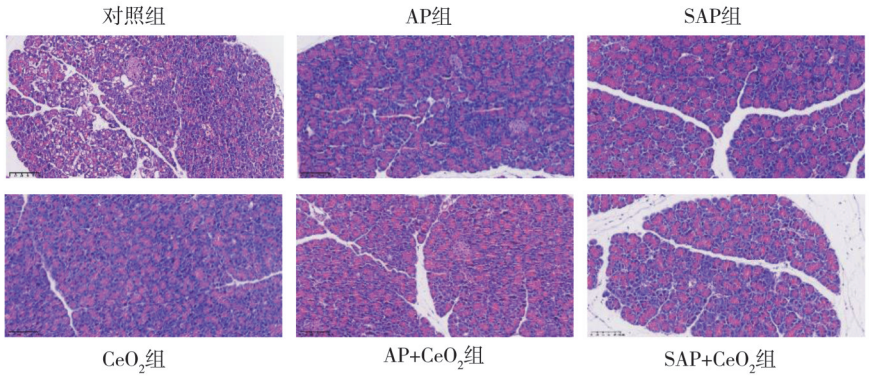
注：a，与对照组比较，P<0.001；b，与雨蛙素组比较，P<0.001；c，与雨蛙素组比较，P<0.01；n=3，$\bar{x} \pm s$

图 2　CeO_2 NPs 具有保护腺泡细胞的作用

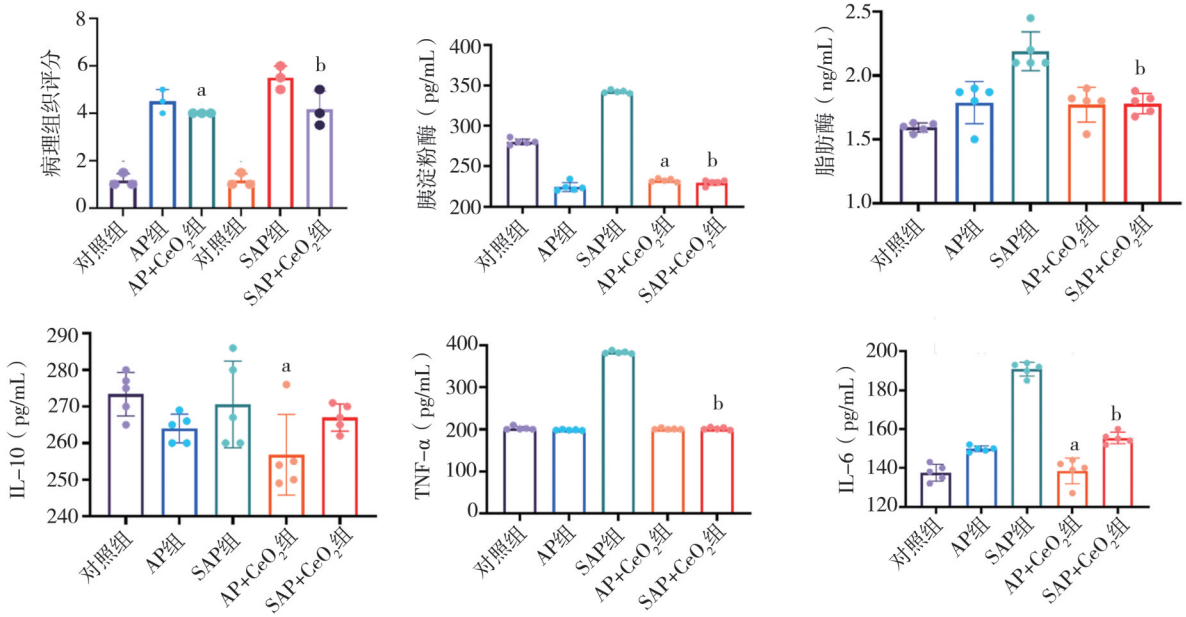
低，IL-10的表达更高（图3B）。蛋白P53的表达在CeO_2 NPs组更低，AP组IKK的表达高于正常组和AP+CeO_2 NPs组2倍，bcl-2的表达较AP+CeO_2 NPs组更高（图3C、D）。

2.4 CeO_2 NPs减少AP小鼠体内ROS

AP组和SAP组ROS荧光高于对照组和CeO_2 NPs组（图4A）。SAP+CeO_2 NPs组胰腺组织中的丙二醛含量明显低于SAP组，GSSG含量SAP组高于AP组，SAP+CeO_2 NPs组低于SAP组（F=5.874，P<0.05）（图4B、C）。Nrf-2蛋白的表达量在SAP+CeO_2 NPs组中高于SAP组，Keap1蛋白在AP组表达高于对照组和AP+CeO_2 NPs组，AP组和SAP组HO-1表达更低，SAP+CeO_2 NPs组表达高于SAP组（F=5.621，P<0.05）（图4D）。

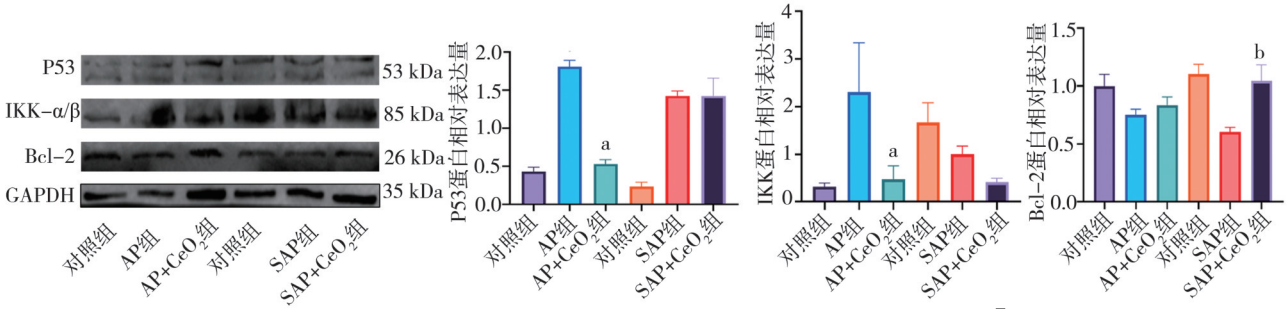


A. 胰腺组织HE染色切片（20×）



注：a，与AP组比较，P<0.05；b，与SAP组比较，P<0.05；n=5，$\bar{x} \pm s$

B. 炎症因子含量

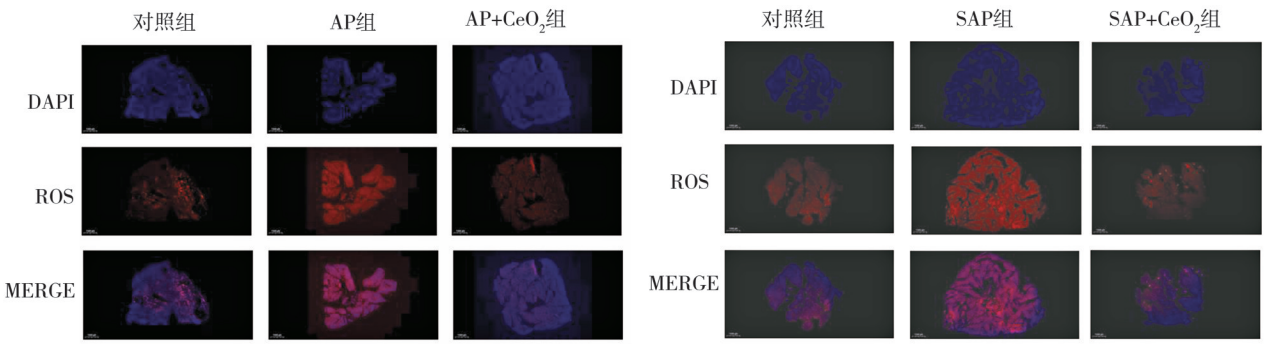


C. 蛋白质免疫印迹成像

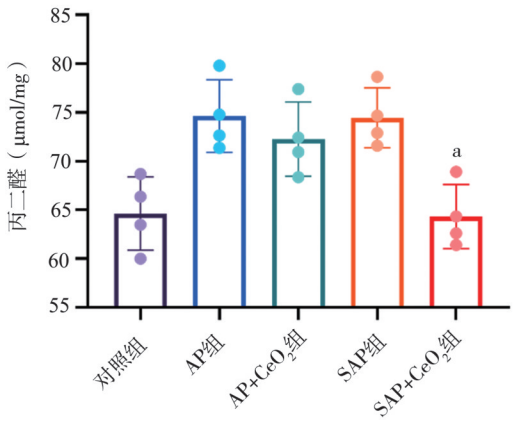
注：a，与AP组比较，P<0.05；b，与SAP组比较，P<0.05；n=3，$\bar{x} \pm s$

D. 蛋白质免疫印迹相对表达量

图3 CeO_2 NPs缓解体内炎症

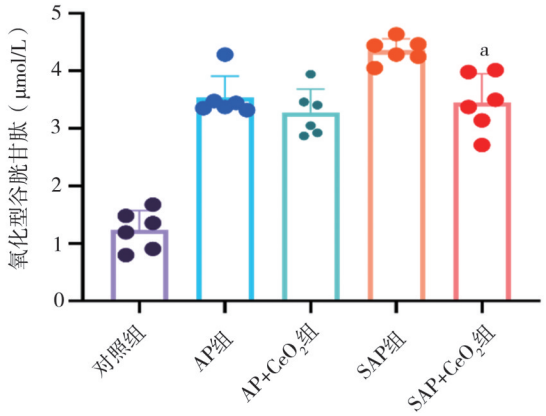


A. ROS免疫荧光切片（0.5×）



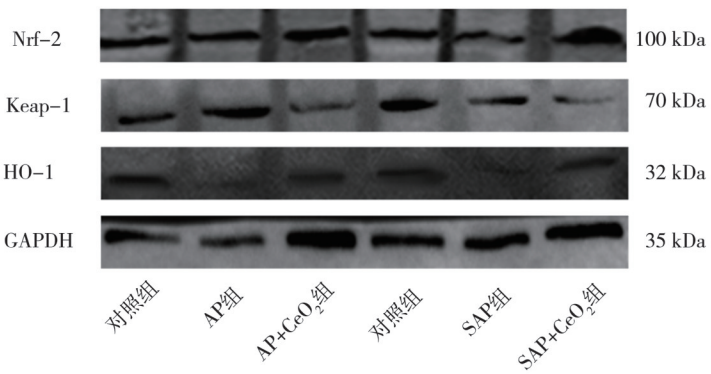
注：a，与SAP组比较，$P<0.05$；$n=4$，$\bar{x}\pm s$

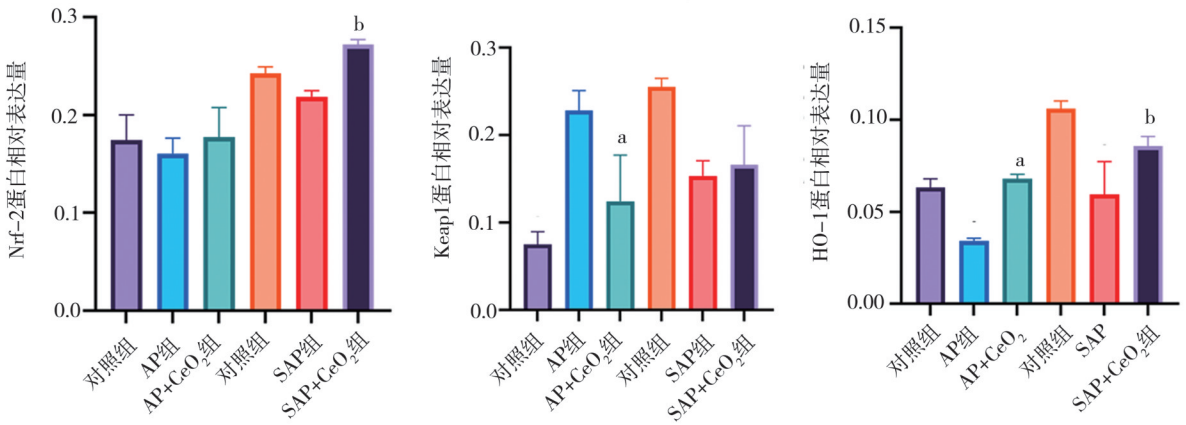
B. 胰腺组织丙二醛含量



注：a，与SAP组比较，$P<0.05$；$n=6$，$\bar{x}\pm s$

C. 胰腺组织氧化型谷胱甘肽含量





注：a，与AP组比较，$P<0.05$；b，与SAP组比较，$P<0.05$；$n=3$，$\bar{x}\pm s$

D. 蛋白质免疫印迹及其相对表达量

图4　CeO_2 减少小鼠体内ROS

3 讨 论

AP是一种临床常见的炎症性胰腺疾病[21]，其反复发作可进展为慢性胰腺炎，并明显增加胰腺导管腺癌的发病风险，重症患者病死率高达20%~30%[1]。现阶段临床治疗以液体复苏、镇痛及营养支持等对症措施为主，缺乏特异性治疗手段。AP核心病理机制包括胰蛋白酶原异常激活、NLRP3炎症小体介导的炎症级联反应，及ROS过载诱发的线粒体功能障碍等关键环节[3]。自由基可引发细胞质膜的LPO反应，其积累会损害腺泡细胞，导致细胞膜破裂。过量LPO会进一步诱导细胞凋亡[22-23]。而Caspase-3是一种细胞凋亡早期过程中的关键半胱氨酸蛋白酶，其激活可被caspase-9和线粒体细胞色素C的释放所延缓[24-25]。流式细胞术定量分析表明，CeO_2 NPs处理组较模型组和对照组LPO含量更低。在100 μg/mL CeO_2 NPs处理组中，caspase-3的表达水平低于雨蛙素处理组，提示CeO_2 NPs能够有效缓解细胞早期凋亡。

为了进一步探索CeO_2 NPs在预防AP方面的潜力，本研究分别设立了AP组和SAP组。结果显示CeO_2 NPs+AP组和CeO_2 NPs+SAP组小鼠胰腺组织中炎症细胞浸润和腺泡细胞损伤程度明显减轻。与组织学改变一致，小鼠血清中胰淀粉酶和脂肪酶水平呈现降低趋势。此外，炎症相关标志物IL-6、IL-10和TNF-α的水平变化进一步证实了CeO_2 NPs的抗炎作用。控制自由基的产生对于AP有效治疗亦至关重要。ROS荧光染色结果显示，CeO_2 NPs能够维持胰腺组织ROS平衡。MDA和GSSG的变化进一步反映了CeO_2 NPs的抗氧化能力。以上研究结果显示氧化铈具有明显的抗炎抗氧化特性[26-27]，但其在缓解AP中的作用机制仍不明确。

P53是促凋亡相关蛋白之一，与ROS相互作用促进SAP进展[28-29]。在SAP小鼠模型中，研究发现P53能够诱导AIFM2表达上调，从而加剧细胞凋亡。相反，抑制P53表达可明显减轻胰腺细胞水肿程度，并降低髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）的活性[30-31]。此外，ROS增多可激活NF-κB信号通路，保持P53蛋白稳定，进一步推动细胞凋亡的进程[32]。同时，ROS增多促使Keap-1发生构象变化，导致其与Nrf-2分离，后者转移到细胞核后与抗氧化反应元件结合，激活NQO1和HO-1等抗氧化基因的表达[33-35]。既往研究已证实，CeO_2 NPs不仅能够降低NF-κB相关蛋白的表达水平，且可以通过靶向突变型P53促使其降解治疗胰腺癌[17,36-38]。基于上述研究结果，本文提出以下假设：氧化铈纳米颗粒可能通过调节AP和SAP小鼠模型中IκB激酶（IκB Kinase，IKK）的表达，减少P53蛋白的生成，并稳定抗凋亡蛋白bcl-2，进而调控细胞凋亡过程，从而缓解SAP的病理进程。WB结果显示CeO_2 NPs组蛋白表达与假设一致，因此CeO_2 NPs缓解AP和SAP可能与IKK/P53/bcl-2相关，且CeO_2 NPs的抗氧化能力可能与Nrf-2信号通路密切相关。

综上所述，本研究表明CeO_2 NPs通过其明显的抗炎和抗氧化作用机制，能够有效改善AP的病理进程。纳米材料在药物递送方面具有巨大潜力，然而，如何运用其靶向递送作用仍面临巨大挑战。未来研究将侧重于进一步探索其协同靶向功能，并评估不同粒径和结构的纳米材料在AP治疗中的应用潜力。

参 考 文 献

[1] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis[J]. Lancet, 2015,386(9988):85-96.

[2] Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis[J]. Jama, 2021,325(4):382.

[3] van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, et al. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials[J]. Gut, 2017, 66(11):2024-2032.

[4] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis: 2012: revision of the *Atlanta* classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1):102-111.

[5] Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2022, 162(1):122-134.

[6] Yang SS, Lian GJ. ROS and diseases: role in metabolism and energy supply[J]. Mol Cell Biochem, 2020, 467(1/2):1-12.

[7] Pădureanu V, Florescu DN, Pădureanu R, et al. Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis (Review)[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(3):197.

[8] Yefimova S, Klochkov V, Kavok N, et al. Antimicrobial activity and cytotoxicity study of cerium oxide nanoparticles with two different sizes[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2023, 111(4):872-880.

[9] Nikitchenko YV, Klochkov VK, Kavok NS, et al. CeO_2 nanoparticles improve prooxidant/antioxidant balance, life quality and survival of old male rats[J]. Biogerontology, 2023, 24(1):47-66.

[10] Fu XX, Li P, Chen X, et al. Ceria nanoparticles: biomedical applications and toxicity[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2024, 25(5):361-388.

[11] Yu YJ, Zhao S, Gu DA, et al. Cerium oxide nanozyme attenuates periodontal bone destruction by inhibiting the ROS-NFκB pathway[J]. Nanoscale, 2022, 14(7):2628-2637.

[12] Naidi SN, Harunsani MH, Tan AL, et al. Green-synthesized CeO_2 nanoparticles for photocatalytic, antimicrobial, antioxidant and cytotoxic-

ity activities[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(28): 5599-5620.

[13] Ali Al Saidi AK, Ghazanfari A, Baek A, et al. Ultrasmall cerium oxide nanoparticles as highly sensitive X-ray contrast agents and their antioxidant effect[J]. RSC Adv, 2024, 14(6): 3647-3658.

[14] Barker E, Shepherd J, Asencio IO. The use of cerium compounds as antimicrobials for biomedical applications[J]. Molecules, 2022, 27(9): 2678.

[15] Chen GQ. CeO_2 nanoparticles effect on acute hemorrhagic shock induced-hepatic stress injury in a mouse model[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2022, 32(6): 728-733.

[16] Xue YJ, Yang F, Wu LK, et al. CeO_2 nanoparticles to promote wound healing: a systematic review[J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(6): e2302858.

[17] Abdulaal WH, Helmi N, Hamza A, et al. Cerium oxide nanoparticles impact on sepsis-induced cerebral injury: Deciphering miRNA/NF-κB/TLR signalling pathway[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2024, 70(1): 19-27.

[18] Nosrati H, Heydari M, Khodaei M. Cerium oxide nanoparticles: Synthesis methods and applications in wound healing[J]. Mater Today Bio, 2023, 23: 100823.

[19] Zhao YD, Yang YH, Wen YS, et al. Effect of cerium oxide nanoparticles on myocardial cell apoptosis induced by myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68(3): 43-50.

[20] Huang YB, Xu JQ, Sun G, et al. Enteric-coated cerium dioxide nanoparticles for effective inflammatory bowel disease treatment by regulating the redox balance and gut microbiome[J]. Biomaterials, 2025, 314: 122822.

[21] 郭 丰. 重症急性胰腺炎腹腔引流时机的临床思考[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(5)658-661.
Guo F. Clinical considerations on the timing of abdominal drainage in severe acute pancreatitis[J]. Chin J Digest Surg, 2024, 23(5): 658-661.

[22] Kang R, Zeng L, Zhu S, et al. Lipid peroxidation drives gasdermin D-mediated pyroptosis in lethal polymicrobial sepsis[J]. Cell Host Microbe, 2018, 24(1): 97-108.

[23] Kiziler AR, Aydemir B, Gulyasar T, et al. Relationships among iron, protein oxidation and lipid peroxidation levels in rats with alcohol-induced acute pancreatitis[J]. Biol Trace Elem Res, 2008, 124(2): 135-143.

[24] Gao L, Dong XW, Gong WJ, et al. Acinar cell NLRP3 inflammasome and gasdermin D (GSDMD) activation mediates pyroptosis and systemic inflammation in acute pancreatitis[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(17): 3533-3552.

[25] Rosado JA, Lopez JJ, Gomez-Arteta E, et al. Early caspase-3 activation independent of apoptosis is required for cellular function[J]. J Cell Physiol, 2006, 209(1): 142-152.

[26] Liu JT, Han XY, Zhang TY, et al. Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 116.

[27] Zhang C, Wang X, Du J, et al. Reactive oxygen species-regulating strategies based on nanomaterials for disease treatment[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(3): 2002797.

[28] Lee CH, Xin G, Li F, et al. Calcium/P53/ninjurin 1 signaling mediates plasma membrane rupture of acinar cells in severe acute pancreatitis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(14): 11554.

[29] Rius-Pérez S, Pérez S, Toledano MB, et al. p53 drives necroptosis *via* downregulation of sulfiredoxin and peroxiredoxin 3[J]. Redox Biol, 2022, 56: 102423.

[30] Fujioka S, Schmidt C, Sclabas GM, et al. Stabilization of p53 is a novel mechanism for proapoptotic function of NF-kappaB[J]. J Biol Chem, 2004, 279(26): 27549-27559.

[31] Tan JH, Cao RC, Zhou L, et al. ATF6 aggravates acinar cell apoptosis and injury by regulating p53/AIFM2 transcription in Severe Acute Pancreatitis[J]. Theranostics, 2020, 10(18): 8298-8314.

[32] Zhou L, Tan JH, Zhou WY, et al. P53 activated by ER stress aggravates caerulein-induced acute pancreatitis progression by inducing acinar cell apoptosis[J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(11): 3211-3222.

[33] Tian RM, Guo S, Chen SD, et al. Natural products as Nrf2 modulators for ferroptosis inhibition in renal disease therapy: Recent progress and future prospects[J]. Phytomedicine, 2025, 136: 156342.

[34] Yang H, Chen YX, Linghu KG, et al. 1, 8-Cineole alleviates Nrf2-mediated redox imbalance and mitochondrial dysfunction in diabetes mellitus by targeting Sirt1[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156099.

[35] 王泸宁, 万进东, 陈佳瑶, 等. 4辛基-衣康酸通过Nrf2/ARE通路抑制氧化应激减轻高脂饮食诱导的早期肾损伤[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(2): 254-259.
Wang LN, Wan JD, Chen JY, et al. Effect of 4-octyl itaconate in attenuating early renal injury induced by high-fat diet through inhibiting oxidative stress via the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant[J]. J Chongqing Med Univ, 2025, 50(2): 254-259.

[36] Niu JL, Wang KK, Kolattukudy PE. Cerium oxide nanoparticles inhibit oxidative stress and nuclear factor-κB activation in H9c2 cardiomyocytes exposed to cigarette smoke extract[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(1): 53-61.

[37] Selvaraj V, Manne ND, Arvapalli R, et al. Effect of cerium oxide nanoparticles on sepsis induced mortality and NF-κB signaling in cultured macrophages[J]. Nanomedicine (Lond), 2015, 10(8): 1275-1288.

[38] Zhang H, Zhang W, Hu BC, et al. Precise pancreatic cancer therapy through targeted degradation of mutant p53 protein by cerium oxide nanoparticles[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 117.

（收稿：2025-03-07；修回：2025-04-02；录用：2025-04-08）

（责任编辑：曾 玲）

本文引用格式：

欧阳冰清, 杨海南, 齐璐瑶, 等. 二氧化铈纳米通过抗炎和抗氧化缓解急性胰腺炎[J]. 重庆医科大学学报, 2025, 50(9): 1253-1260.