

CeO₂ 纳米材料在肿瘤治疗中的研究进展

靳海心 陈国欣 曹凤冉 戴志超

临沂大学化学化工学院, 山东临沂, 276000;

摘要: 二氧化铈作为一种重要的无机纳米材料, 在电催化、光催化、燃料电池等领域有着广泛的应用, 其自身优异的纳米酶活性及混合离子价态, 使其在生物领域也有较多应用, 本文介绍了近年来二氧化铈在肿瘤治疗领域中的最新研究进展。

关键词: 二氧化铈; 纳米材料; 肿瘤治疗

DOI: 10.69979/3041-0673.24.11.026

CeO₂ 作为一种重要的无机纳米材料, 具有立方萤石结构, 其中铈离子存在+3 和+4 两种价态, 其可以通过氧空穴的生成或消除来实现不同价态之间的转换。CeO₂ 具有较好的稳定性、良好的催化性能, 因此在电催化、光催化、燃料电池及生物医学等领域有着广泛的应用。其中, 在生物医学领域, 二氧化铈具有良好的过氧化氢酶活性, 其能够催化 H₂O₂ 分解产生氧气, 从而改善肿瘤组织的乏氧环境; 与此同时, CeO₂ 能够在肿瘤弱酸性微环境下催化 H₂O₂ 分解释放出羟基自由基 (·OH), 进而杀死肿瘤细胞。因此, 以 CeO₂ 为载体, 研究者构建了多种复合纳米材料, 并开展了其在肿瘤治疗中的应用研究。

Gui 等人将 Cu-CeO₂ 纳米颗粒和葡萄糖氧化酶 (GOx) 固定在树枝状介孔二氧化硅 (DMSN) 球中, 设计并开发了 pH 响应型纳米复合体系 DMSN@Cu-CeO₂@GOx。在该材料中, GOx 能有效地消耗肿瘤细胞中的葡萄糖, 导致 pH 值下降, 并产生大量 H₂O₂; 与此同时, 由于 Cu-CeO₂ 在弱酸性条件下具有高的过氧化氢酶 (CAT) 活性, 因此 Cu-CeO₂ 可以催化 H₂O₂ 转化为 O₂。细胞和活体实验结果表明, DMSN@Cu-CeO₂@GOx 能够有效的改善肿瘤组织的乏氧环境, 该级联平台的构建, 能够显著的提高饥饿治疗的效果, 在肿瘤治疗领域具有较好的应用前景。

Gao 等人设计了一种多孔生物催化剂 (USCGP), 将其负载上葡萄糖氧化酶 (GOD) 后, 实现了肿瘤的高效协同治疗。该材料中, GOD 可以催化葡萄糖分解, 改变了肿瘤微环境 (pH 值降低, 提供大量 H₂O₂)。随后, CeO₂ 能够催化 H₂O₂ 分解产生 ·OH 及氧气, 进一步提高 GOD 的催化性能, GOD 与 CeO₂ 的级联反应有效的增强了肿瘤的化学动力学治疗和饥饿治疗效果。此外, 在近红外光激发下, 内核中的上转换纳米粒子 (UCNPs) 可以

将近红外光转化为紫外光发射, 从而引发 CeO₂ 的光催化反应, 实现高效的光动力治疗。USCGP 经 PEG-cRGDFK 的表面功能化修饰后, 可以在肿瘤部位有效地富集, 活体实验结果表明, 该纳米平台通过协同饥饿、化学动力学治疗和光动力治疗有效的提高了抗肿瘤效果。

在肿瘤微环境中, 钙离子浓度的异常升高往往与肿瘤的发生发展密切相关。钙离子负调控策略就是通过降低肿瘤细胞内或肿瘤微环境中的钙离子浓度, 来抑制肿瘤细胞的生长、增殖和转移。Tian 等人以 CeO₂ 为载体, 将其修饰上植酸后, 首次设计并成功开发了一种 Ca²⁺ 负调控体系, 结果表明该纳米体系是一种优异的 Ca²⁺ 抑制剂, 其通过调控 Ca²⁺ 含量有效的改善了肿瘤的耐药。该研究以多柔比星 (Dox) 为模型化疗药物, 该纳米抑制剂的存在能够有效地降低细胞内游离 Ca²⁺ 的水平, 抑制 p-糖蛋白 (P-gp) 的表达, 并显著增强肿瘤细胞内 Dox 的积累, 使得肿瘤内 Dox 浓度提高了 12.4 倍。活体实验结果表明, 经过该材料治疗后, 肿瘤几乎完全消失, 且没有明显的不良反应。该纳米微球大大减轻了化疗药物对正常细胞/器官的不良影响, 大大提高了小鼠的存活率, 该工作的开展为其他 Ca²⁺ 相关疾病 (如钙中毒、动脉粥样硬化、神经退行性疾病等) 的简便有效治疗平台的构建提供了参考。

Zhang 等人在 CeO₂ 纳米颗粒上负载了 CuS 纳米颗粒, 继而包覆上聚多巴胺 (PDA), 并在表面修饰了叶酸 (FA) 后, 构建了一种基于二氧化铈纳米粒子与硫化铜 (CuS) 的多功能纳米平台, 并将其用于了肿瘤光热 (PTT) 和化学动力学 (CDT) 协同靶向治疗。在肿瘤的弱酸性环境中, CeO₂ 纳米颗粒和 CuS 纳米颗粒均可以与内源性 H₂O₂ 反应生成高毒性的 ·OH, 从而诱导细胞凋亡; PDA 和 CuS 纳米颗粒能够通过光热转换使得细胞局部升温,

从而可以快速杀死癌细胞,且高温将进一步促进 CDT 的效果,实现 PTT/CDT 的联合治疗。细胞实验表明,在激光照射下,该材料使癌细胞的存活率降至约 7%。该材料合成简单且性能优异,预计其在癌症治疗中具有较好的应用。Tang 等人将超小 CeO₂ 纳米颗粒加载到核壳状 Au@Pt 纳米球中,并用聚乙二醇修饰后构建了一种复合纳米材料 CeO₂/Au@Pt。在该材料中,Au@Pt 由于其特殊的光热性质,可以实现肿瘤的靶向 PTT,而 CeO₂ 纳米酶则通过其过氧化氢酶和过氧化物酶活性产生高毒性的 •OH,在缓解肿瘤缺氧的同时杀死肿瘤细胞。

Zhao 等人首先分别制备了 Ti₃C₂ 纳米片和 CeO₂ 纳米酶,然后通过静电吸附作用将 CeO₂ 纳米酶与 Ti₃C₂ 纳米片结合,构建了 CeO₂/Ti₃C₂ 纳米材料,最后通过酰胺偶联反应将 GOD 固定在上述材料上,制备得到了 CeO₂/Ti₃C₂-PEG-GOD 纳米复合材料。在 808 纳米激光照射下,该纳米复合材料在光热治疗、光动力治疗、化学动力治疗和饥饿治疗中均表现出优异的效果。一方面,它可将 H₂O₂ 转化为 O₂,缓解肿瘤内缺氧环境,改善葡萄糖氧化酶催化反应对氧气的需求。同时,葡萄糖氧化酶将肿瘤细胞内葡萄糖转化为 H₂O₂ 和葡萄糖酸,从而增加活性氧的生成。此外,Ti₃C₂ 纳米片良好的光热性能能够进一步增强其催化效果活性,从而提高材料的抗肿瘤效果。

Meng 等人以 CeO₂ 为载体,将其负载上 CuO₂ 纳米点、DOX 和 RSL3 并修饰上透明质酸 (HA) 后,构建了一个多功能纳米平台 CeO₂@CuO₂@DOX-RSL3@HA (CCDRH),通过调控肿瘤微环境,实现的肿瘤的多模式协同治疗。在肿瘤弱酸性微环境下,CuO₂ 分解释放 Cu²⁺和 H₂O₂。CeO₂ 具有良好的 POD 和 CAT 酶催化活性,可将 H₂O₂ 转化为 OH 和 O₂,从而增强肿瘤化疗-化疗动力学治疗效果。同时,RSL3 可以有效抑制 GPX4 的表达,释放的 Cu²⁺和 Ce⁴⁺可以消耗肿瘤组织中过量的 GSH,导致 LPO 的积累并引起显著的铁凋亡。此外,Cu²⁺诱导脂化的 DLAT 寡聚化并下调铁硫簇蛋白水平,从而引起铜死亡。细胞和活体实验结果表明,CCDRH 能够引起有效的化疗、铁死亡和铜死亡,为通过调控 TME 提高抗癌效率提供了一种新的途径。

放疗 (RT) 是非小细胞肺癌 (NSCLC) 的重要治疗方式之一。然而,NSCLC 患者所能接受的最大辐射剂量变化不大。因此,开发新的 RT 增敏方法是临床治疗的

关键需求。非小细胞肺癌的 RT 耐药与 TME 缺氧、细胞周期阻滞和相关的遗传改变有关。Liu 等人将槲皮素 (QT) 装载到 CeO₂@ZIF-8-HA 纳米颗粒中,制备了一种新型的复合纳米平台,以提高 RT 效果。在 ZIF-8 的保护和靶向递送下,QT 和 CeO₂ 被高效运送到 NSCLC 肿瘤中。该纳米复合材料表现出优异的催化模拟活性,将 H₂O₂ 分解为 O₂,从而显著改善 TME 缺氧环境,而放射增敏剂 QT 在放疗后会直接造成 DNA 损伤。在小鼠皮下肿瘤模型中,CeO₂@ZIF-8-HA 能够克服辐射耐药,从而提高了治疗效果。该研究工作的开展为非小细胞肺癌的 RT 开辟了一条有益的途径。

Chen 等人报道了一种 MnO₂ 掺杂 CeO₂ 的纳米药物 (Ce₆@CMNRs),并将其用于肿瘤特异性的化学动力学/光动力学联合治疗。肿瘤组织中过表达的 H₂O₂ 通过竞争配位取代材料表面的 Ce₆,继而在酸性条件下分解成 •OH,实现了肿瘤的 CDT;同时,释放出的 Ce₆ 在光照射下触发有效的 PDT。因此,H₂O₂ 可以同步激活 Ce₆@CMNRs 的 CDT 和 PDT。此外,PDT 会加剧肿瘤组织的缺氧状态,进一步触发 H₂O₂ 的生成并使更多的 Ce₆ 从材料表面游离出来,从而有效提高 PDT 和 CDT 效果。此外,MnO₂ 能够与谷胱甘肽作用,且能够用于肿瘤的磁共振成像 (MRI)。因此,Ce₆@CMNRs 能够实现 MRI 引导下 CDT/PDT 联合治疗。

由以上研究可以看出,二氧化铈在肿瘤治疗方面具有较好的应用前景,将其与其他治疗手段结合后,可以有效提高治疗效果,并减少药物的副作用。随着研究的不断深入,二氧化铈在肿瘤治疗中将会发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 杨敏,张雪林,贾德馨,等. 氧化铈纳米材料在肿瘤治疗中应用的进展[J]. 现代肿瘤医学,2023,31(18):3488-3492.
- [2] Gui J, Chen H, Liu J, et al. Consuming intracellular glucose and regulating the levels of H₂O₂ via the closed cascade catalysis system of Cu-CeO₂ nanozyme and glucose oxidase[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2023, 651: 191-199.
- [3] Gao X, Feng J, Song S, et al. Tumor-targeted biocatalyst with self-accelerated cascade re

actions for enhanced synergistic starvation and photodynamic therapy[J]. Nano Today, 2022, 43: 101433.

[4]Tian Z, Zhao J, Zhao S, et al. Phytic acid-modified CeO₂ as Ca²⁺ inhibitor for a security reversal of tumor drug resistance[J]. Nano Research, 2022, 15(5): 4334-4343.

[5]Zhang J, Hu M, Wen C, et al. CeO₂@ CuS@ PDA-FA as targeted near-infrared PTT/CDT therapeutic agents for cancer cells[J]. Biomedical Materials, 2023, 18(6): 065006.

[6]Tang M, Zhang Z, Ding C, et al. Two birds with one stone: innovative ceria-loaded gold@platinum nanospheres for photothermal-catalytic therapy of tumors[J]. Journal of Colloid and Interface Science, 2022, 627: 299-307.

[7] Zhao L, Zhang R, Yang G. CeO₂ and Glucose Oxidase Co-Enriched Ti₃C₂T_x MXene for Hyperthermia-Augmented Nanocatalytic Cancer Therapy[J]. ACS Appl. Mater. Interfaces, 2024, 16, 9968-9

979.

[8]Meng X, Tian L, Zhang J, et al. Tumor micro environment-regulated nanoplatform for enhanced chemotherapy, cuproptosis and nonferrous ferroptosis combined cancer therapy[J]. J. Mater. Chem. B, 2025, 13, 1089-1099.

[9]Liu J., Liu C., Tang J, et al. Synergistic cerium oxide nanozymes: targeting DNA damage and alleviating tumor hypoxia for improved NSCLC radiotherapy efficiency[J]. Journal of Nanobiotechnology (2024) 22:25.

[10]Chen Y, Liu Y, Guo C, et al. Self-Amplified Competitive Coordination of MnO₂-Doped CeO₂ Nanozyme for Synchronously Activated Combination Therapy[J]. Advanced Functional Materials, 2023, 33(2): 2209927.

基金项目：临沂大学大学生创新创业训练计划项目（S202410452011）

作者简介：靳海心（2003.10），女，汉，山东，本科，临沂大学化学化工学院，纳米材料的制备。