

## 氧化纳米铈促进氧化应激状态下口腔骨缺损修复的研究进展

王馨悦 王卓然 古丽莎

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广东省口腔疾病临床医学研究中心, 广州 510055

通信作者: 古丽莎, Email: gulisha@mail.sysu.edu.cn

**【摘要】** 氧化应激是生物体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态, 其中活性氧(ROS)的过量产生可对DNA和蛋白质等生物大分子造成损害, 进而影响心脏、骨等多种器官的功能。研究认为, 氧化应激是多种口腔疾病发生与发展的重要危险因素, 可引起骨稳态功能障碍, 通过抑制成骨细胞活性和促进破骨细胞活动, 加剧骨质吸收、阻碍口腔骨组织的愈合过程, 甚至加剧口腔骨缺损, 从而影响口腔结构与功能的完整性。氧化纳米铈颗粒(CNP)作为一种金属氧化物类的纳米粒子(NP), 其表面存在 $Ce^{3+}$ 和 $Ce^{4+}$ 两种氧化态, 能在两种价态间转换, 且具有多种抗氧化酶模拟活性, 因而具备清除ROS的能力。研究表明, CNP对于癌症、糖尿病等氧化应激相关疾病的治疗具有积极作用。本综述旨在探讨CNP的抗氧化应激作用及其对口腔成骨微环境的影响, 为CNP在治疗口腔炎性骨缺损方面的研究和临床应用提供理论参考。

**【关键词】** 氧化应激; 氧化纳米铈颗粒; 口腔疾病; 成骨微环境

**基金项目:** 广东省自然科学基金(2024A1515010071)

**引用著录格式:** 王馨悦, 王卓然, 古丽莎. 氧化纳米铈促进氧化应激状态下口腔骨缺损修复的研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2025, 19(1):62-69.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.01.009

### Progress of cerium oxide nanoparticles to promote the repair of oral bone defects under oxidative stress states

Wang Xinyue, Wang Zhuoran, Gu Lisha

Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangdong Provincial Clinical Research Center of Oral Diseases, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Gu Lisha, Email: gulisha@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Oxidative stress is a state in which there is an imbalance between oxidative and antioxidant effects in the body. Excessive production of reactive oxygen species (ROS) can damage deoxyribonucleic acid (DNA), proteins, etc., thereby impairing the function of many organs. It is now believed that oxidative stress, as a risk factor, is closely related to the development of a variety of oral diseases, and can cause bone

homeostasis dysfunction, inhibit osteoblasts from forming bone and promote osteoclast activity, thus preventing oral bone healing and even exacerbating bone defects, and affecting the normal structure and function of oral cavity. Cerium oxide nanoparticles (CNPs), as a kind of metal oxide-based nanoparticles (NPs), have the ability to scavenge ROS due to the presence of two interchangeable oxidation states,  $Ce^{3+}$  and  $Ce^{4+}$ , and the mimetic activity of various antioxidant enzymes. It is currently believed that CNPs have a promotive effect on the treatment of the diseases related to oxidative stress, such as cancer and diabetes mellitus, etc. Therefore, the aim of this article was to provide a review of the anti-oxidative stress effect of CNPs and its impact on the oral osteogenic microenvironment under oxidative stress, with a view to providing references to the research and clinical application of CNPs in the treatment of inflammatory bone defects in the oral cavity.

**【Key words】** Oxidative stress; Cerium oxide nanoparticles; Oral disease; Osteogenic microenvironment

**Fund program:** Natural Science Foundation of Guangdong Province(2024A1515010071)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.01.009

外伤、感染、内源性炎症和肿瘤等导致的口腔骨缺损是临床常见问题, 严重者可影响患者容貌、语言、咀嚼功能和心理健康。既往研究显示, 氧化应激与多种口腔疾病相关, 并且在骨形成和骨吸收等骨重塑过程的平衡调节中起着关键作用<sup>[1]</sup>。氧化应激诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可导致骨细胞和成骨细胞凋亡, 抑制成骨细胞分化和骨矿化过程, 同时促进破骨细胞的活性, 从而加剧骨缺损的进展<sup>[2]</sup>。以上研究表明, 抗氧化物质的应用可能为治疗口腔骨缺损提供潜在有效策略。研究显示, 氧化锌、氧化钛和氧化铁纳米颗粒等含D-嵌段元素的纳米颗粒氧化物因具有纳米尺寸和类似生物抗氧化剂的酶活性而受到广泛关注<sup>[3-4]</sup>。然而, 这些金属纳米颗粒在体内的抗氧化效果受到颗粒大小、形状、比表面积、表面电荷和机体氧化还原状态等多种因素的影响, 导致其稳定性欠佳<sup>[3-4]</sup>。与此相对, 具有类似D-嵌段金属特性的氧化纳米铈(cerium oxide nanoparticle, CNP)因其

在体内表现出良好且稳定的抗氧化应激能力而逐渐成为生物医学研究的热点。CNP表面Ce<sup>4+</sup>和Ce<sup>3+</sup>两种氧化态能够自由转换,且具有多种抗氧化酶模拟活性,这些特性使其在抗氧化应激方面具有显著优势<sup>[5]</sup>。近年研究显示,CNP可能成为治疗口腔骨缺损的有效辅助手段<sup>[6]</sup>。因此,本综述的目的在于探讨氧化应激与口腔疾病之间的联系,以及CNP在氧化应激状态下口腔成骨微环境的作用及其潜在机制,为CNP在治疗口腔骨缺损和改善口腔成骨微环境方面的应用提供坚实的理论基础。

### 一、氧化应激与口腔疾病中骨损伤的相关性

1. 牙周病:牙周病是一种由微生物引起的牙周组织慢性感染性疾病,主要表现为牙周支持组织的进行性破坏、牙槽骨骨质吸收,严重时可导致牙齿脱落。据第四次全国口腔健康流行病学调查显示,我国约90%成人患有不同程度的牙周病,其中重度牙周炎患者比例超过30%<sup>[7-8]</sup>。现有研究表明,氧化应激与牙周炎的发生紧密相关,过量的ROS和炎症介质在牙周区域积累,影响成骨细胞的功能,激活破骨细胞,并破坏牙周组织<sup>[9]</sup>。Ying等<sup>[10]</sup>通过结扎法诱导实验性牙周炎模型,发现体内氧化应激水平的升高与成骨标志物减少、破骨标志物升高及骨吸收加剧现象显著相关;通过低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)降低氧化应激水平可有效减缓骨吸收过程。Yao等<sup>[11]</sup>的研究进一步证实,氧化应激促进了牙周炎的牙槽骨质流失,唑来膦酸-聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]微胶囊等抗氧化物质的应用可减轻牙周炎引起的骨质流失。此外,有研究指出不加选择地清除ROS可能对组织修复产生负面影响<sup>[12]</sup>。Lam等<sup>[13]</sup>开发了锆基大孔径分层介孔金属有机框架(metal-organic frameworks, MOF)纳米颗粒,证明其能够在适度调节局部ROS水平的同时促进骨再生。这些研究均证实,氧化应激在牙周炎的发生、发展及其伴随的骨质流失中扮演着重要角色。

2. 牙髓病和根尖周病:牙髓病和根尖周病是多因素交互作用引起的复杂病理过程,主要表现为炎症反应,并常伴随邻近骨组织的损伤。目前认为,细菌感染是其主要病因之一。研究显示,氧化应激在牙髓炎的发生中起关键作用。Vaseenon等<sup>[14]</sup>通过蛋白质印迹分析发现,不可逆性牙髓炎组织中氧化应激标志物4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal, 4-HNE)的表达水平显著高于健康牙髓组织,且肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平显著上升。Liang等<sup>[15]</sup>的研究也表明,通过脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导牙髓炎症可导致组织内超氧化物歧化酶(super oxide dismutase, SOD)活性下降,氧化应激水平升高。最近亦有研究尝试将牙髓干细胞(dental pulp stem cell, DPSC)衍生的小细胞外囊泡用于牙髓炎治疗,并证实其具有强大的抗氧化作用,能够有效促进氧化应激损伤DPSC的增殖、迁移及成牙本质向分化<sup>[16]</sup>。上述研究结果揭示,氧化应激与牙髓病发生、发展的密切联系。此外,EB病毒感染引起的根尖周病变中,氧化应激标志物8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)和氧化谷胱甘肽

(oxidized glutathione, GSSG)水平均升高,与骨吸收标志物核因子受体活化因子配体(receptor activator nuclear factor kappa B ligand, RANKL)和骨保护素(osteoprotegerin, OPG)水平的上升相关<sup>[17]</sup>,表明氧化应激可促进根尖周骨吸收,在根尖周炎的发生中扮演重要角色。

3. 种植体周围炎:随着人口老龄化和牙列缺损的增加,种植义齿修复已成为首选的修复方式。然而,种植体周围炎是种植修复过程中最常见且严重的并发症,其特征为周围黏膜炎症反应及随后的进行性骨质流失<sup>[18]</sup>。Derks等<sup>[19]</sup>在对588例患者和2277个种植体进行9年的回顾性分析中发现,45%的患者存在种植体周围炎表现(骨质流失>0.5 mm),其中14.5%的患者属于中重度种植体周围炎(骨质流失>2 mm)。Ozawa等<sup>[20]</sup>的研究发现,种植体周围炎时种植体邻近组织的氧化应激水平升高,伴随骨吸收加剧,而使用抗氧化水凝胶处理后可改善这一现象。后续研究显示,种植体周围炎患者的龈沟液中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平均显著高于健康对照组,而谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平明显低于对照组<sup>[21]</sup>,这进一步证实了种植体周围炎与过量ROS诱导的氧化应激密切相关。

### 二、氧化应激对口腔成骨微环境的影响及其调节作用

1. 抑制间充质干细胞的分化及成骨细胞活化:成骨微环境与骨组织的形成和重塑密切相关,主要涉及促进骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BMSC)的成骨分化和成骨细胞活化。BMSC作为成骨细胞前体,具有多向分化潜能,可分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等,在成骨微环境建立的初始阶段发挥关键作用<sup>[22]</sup>。为维持最佳骨稳态, BMSC需在不同分化方向保持平衡<sup>[23]</sup>。然而,氧化应激、炎症反应等病理状况可能破坏BMSC分化及成骨细胞增殖,导致成骨作用减弱<sup>[24]</sup>。分析原因,这主要是由于过量产生的ROS通过激活JNK/ERK、MAPK/P38等信号通路抑制了BMSC增殖、迁移及成骨分化所致<sup>[25-26]</sup>。进一步研究证实,过氧化氢诱导可通过降低Runx2和ATF4表达水平,抑制碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性,进而抑制BMSC成骨分化<sup>[27]</sup>。高水平ROS会增加成骨细胞的凋亡。研究显示,铝离子处理可引起成骨细胞氧化应激损伤,激活JNK信号通路,增加Bax、半胱天冬酶3和半胱天冬酶9等促凋亡基因的表达转录<sup>[28]</sup>。过氧化氢诱导的ROS过量积聚亦可持续刺激并激活成骨细胞的ERK信号通路,增强Bax表达和线粒体膜电位去极化,从而导致细胞凋亡<sup>[29]</sup>。因此,抑制BMSC及成骨细胞的凋亡、促进BMSC的成骨向分化对骨病管理及骨损伤修复至关重要。此外,调节成骨细胞的行为亦十分关键,因为成骨细胞通过分泌成骨基质启动成骨过程,最终矿化形成骨基质,而氧化应激等因素可能抑制成骨细胞功能,减少骨基质矿化,导致骨软化。目前,生物活性植入物、信号分子和金属离子等策略已用于促进成骨<sup>[30]</sup>。这些策略主要基于缓解氧化应激及炎症状态,激活BMSC和成骨细胞中MAPK、Wnt/ $\beta$ -catenin、BMP/Smad、TGF- $\beta$ /Smad和Notch通路等成骨

相关通路<sup>[31]</sup>,从而促进成骨,加速骨损伤修复。

2. 促进炎症反应及破骨细胞活动:维持破骨细胞活动平衡对改善成骨微环境至关重要。氧化应激状态下,ROS释放增多,刺激破骨细胞并加剧骨吸收<sup>[32]</sup>。在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)和破骨细胞分化因子RANKL作用下,骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophage, BMM)产生内源性ROS,激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和NF- $\kappa$ B通路,促进BMM融合和破骨细胞成熟<sup>[33]</sup>。在ROS诱导BMM融合的过程中,碳酸酐酶II的表达上升,降低破骨细胞内环境pH值,增强破骨细胞的骨吸收功能<sup>[33]</sup>。此外,ROS还可能导致巨噬细胞和中性粒细胞过度活化,释放大炎症因子,加剧炎症反应,损害宿主骨组织,导致骨坏死和纤维组织异常增殖。在Xu等<sup>[34]</sup>研究中,钴诱导的ROS使下游RhoA失活,阻碍巨噬细胞细胞骨架重组和细胞迁移,这可能导致免疫细胞滞留时间延长,从而延长炎症反应时间,加剧炎症损害;然而,适度的炎症反应也可促进骨骼中坏死组织清除,刺激成骨和血管生成因子分泌,促进骨重塑<sup>[35]</sup>。因此,维持破骨细胞活动平衡对骨缺损修复至关重要。

骨组织中炎症反应的调节主要依赖于巨噬细胞的极化状态和炎症因子的分泌。巨噬细胞具有促炎的M1型和抗炎的M2型两种表型,其极化过程受药物、细胞因子、免疫细胞以及氧化应激等多种理化因素的影响<sup>[36]</sup>。在氧化应激状态下,ROS的过量产生会增加缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxic inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的水平,促进巨噬细胞向M1亚型转变,从而加剧骨组织的炎症反应<sup>[37]</sup>。此外,HIF-1 $\alpha$ 的过度表达会引起线粒体结构和功能的广泛变化,影响线粒体的氧化还原平衡,进而导致ROS进一步积累。M1型巨噬细胞释放的白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 等促炎因子能够激活破骨细胞,加速骨质的流失。因此,通过降低ROS水平诱导M2向极化可能有助于减轻炎症反应,促进骨组织的修复<sup>[38]</sup>。这提示抗氧化和抗炎策略的应用对于控制促炎因子的分泌、维护骨组织稳态具有重要意义<sup>[39]</sup>。

3. 阻碍血管生成:血管生成与营养物质、氧气及生长因子的供应密切相关,对促进骨组织的成骨活动至关重要。HIF-1 $\alpha$ 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等血管生成因子可显著促进成骨细胞的发育及骨形成。然而,疾病情况下由于氧化应激及炎症反应的影响,血管生成活性受抑制,可导致骨组织形成障碍<sup>[40]</sup>。研究表明,种植体周围炎植入物周围的毛细血管生长明显减少<sup>[21]</sup>;牙周炎感染情况下,细菌毒素会损害血管内皮细胞,减少血管生成因子分泌,促进ROS生成及炎症因子释放,加剧氧化应激及炎症反应,从而阻碍新血管的形成<sup>[41]</sup>;骨肿瘤中,肿瘤细胞可能诱导异常的血管生成活动,与周围骨组织竞争血液供应<sup>[42]</sup>。在疾病状态下,ROS的过量生成诱发氧化应激状态,抑制血管生成因子的生成及血管内皮细胞的增殖,阻碍血管生成<sup>[41]</sup>。骨组织的血液供应不足会导致缺氧,下调成骨细胞中成骨相关基因的表达,抑制成骨。因此,改善氧化应激状态,提高血

管生成活性,促进血管生成对于骨缺损的修复至关重要。

### 三、氧化纳米铈及其抗氧化应激能力

CNP作为一种金属氧化物类纳米材料,在燃烧增强剂、生物传感器、紫外光吸收剂和抛光剂等领域广泛应用。铈(Ce)元素氧化物包括二氧化铈(CeO<sub>2</sub>)和倍半氧化铈(Ce<sub>2</sub>O<sub>3</sub>),其中Ce<sup>4+</sup>氧化态具有更为稳定的电子结构。氧化纳米铈表面存在Ce<sup>3+</sup>和Ce<sup>4+</sup>两种氧化态且二者间可相互转换,赋予其出色且稳定的抗氧化性能。目前,CNP的特殊性质引起了材料和生物医学研究领域学者的广泛关注,在多种疾病的治疗中具有有良好的应用前景。

1. ROS和RNS清除活性:CNP是 $\cdot$ OH<sup>[43]</sup>等ROS及一氧化氮自由基( $\cdot$ NO)<sup>[44]</sup>、过亚硝酸根(O<sub>2</sub>NO<sup>-</sup>)<sup>[45]</sup>等RNS的有效清除剂。Xue等<sup>[43]</sup>研究表明,随着CNP粒径的减小和Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>表面比升高、表面Ce<sup>3+</sup>含量增加,CNP清除 $\cdot$ OH的能力增强。CNP中Ce<sup>3+</sup>与Ce<sup>4+</sup>的可逆转换是维持其活性氧清除能力的关键<sup>[43]</sup>。CNP清除 $\cdot$ OH的两步机理具体为 $\cdot$ OH氧化Ce<sup>3+</sup>生成Ce<sup>4+</sup>,Ce<sup>4+</sup>再自发还原生成Ce<sup>3+</sup>。

除ROS外,RNS如 $\cdot$ NO和 $\cdot$ O<sub>2</sub>NO<sup>-</sup>等亦具有高度反应性与破坏性,可损伤脂类、蛋白质和DNA。最新研究证实,CNP是一种有效的 $\cdot$ NO清除剂<sup>[44]</sup>,但与OH的清除相反,具有低Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>表面比CNP的 $\cdot$ NO清除效率更高。CNP对 $\cdot$ O<sub>2</sub>NO<sup>-</sup>的清除能力则与Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>表面比无关,即Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>比值的高低并不影响 $\cdot$ O<sub>2</sub>NO<sup>-</sup>的分解速率<sup>[45]</sup>。总而言之,CNP可通过清除ROS与RNS发挥抗氧化作用,且该作用效果多数情况下与Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>表面比相关。

2. 抗氧化酶模拟活性:CNP除具有清除ROS、RNS等自由基作用外,还具备过氧化氢酶(catalase, CAT)和SOD等多种抗氧化酶模拟活性。2006年发表的一项研究证实,CNP具有类似CAT的模拟活性,即可分解H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>产生H<sub>2</sub>O与O<sub>2</sub><sup>[46]</sup>,且该活性与CNP的Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>表面比有关<sup>[47]</sup>。然而,CNP的CAT模拟活性与CNP的4价氧化态水平升高有关,而其OH清除活性则主要归因于CNP中的3价氧化态水平。

Korsvik等<sup>[48]</sup>首次报道了CNP的SOD模拟活性,并发现CNP具有比SOD更强的催化作用,但具体机制未明。随后研究则发现CNP的Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>比率与其SOD模拟活性呈正相关<sup>[49]</sup>。Tian等<sup>[50]</sup>通过合成具有不同Ce<sup>3+</sup>含量和表面比的多孔纳米棒(141 m<sup>2</sup>/g, 32.8%)、非多孔纳米棒(107 m<sup>2</sup>/g, 15.9%)和NP(82.4 m<sup>2</sup>/g, 14.4%),分别检测其SOD模拟活性,发现多孔纳米棒的SOD模拟活性最高,提示具有高Ce<sup>3+</sup>含量和Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>表面比的CNP具有更强的SOD模拟活性。

3. 过氧化物酶模拟活性:除抗氧化酶模拟活性之外,CNP还具备过氧化物酶模拟活性。Tian等<sup>[50]</sup>研究发现,CNP具有很强的过氧化物酶模拟活性并用于癌症检测,证实CNP的过氧化物酶样活性主要来源于其表面的Ce<sup>3+</sup>,且该活性的稳定性归功于其Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>的动态可逆表面氧化还原对<sup>[51]</sup>。研究显示,添加铈和铂的NP杂化物(platinum nanoparticles, PtNP)可显著提高其过氧化物酶模拟活性,且该活性具有长期稳定性和可重复使用性<sup>[52]</sup>。

#### 四、氧化纳米铈对氧化应激条件下口腔骨缺损修复的影响

1. 促进成骨和骨沉积:正常生理情况下,ROS由各种抗氧化系统维持在低水平,细胞生理功能的发挥取决于氧化剂和抗氧化剂之间的稳态平衡。雌激素缺乏、糖尿病、炎症、压力和衰老等病理生理因素会诱导产生过量ROS,导致氧化应激损伤<sup>[53]</sup>。研究发现,在过量ROS环境下BMSC的凋亡增加,成骨分化潜能降低甚至丧失,成脂分化增加<sup>[54]</sup>,阻碍骨缺损愈合。

研究表明,CNP可通过多种途径缓解氧化应激对BMSC和成骨细胞分化、增殖等生物学行为的抑制作用,减少细胞凋亡。Wei等<sup>[55]</sup>采用CNP处理因电离辐射(ionizing radiation, IR)损伤的人BMSC发现,CNP可缓解细胞DNA损伤,延缓细胞衰老,减少细胞凋亡<sup>[55-56]</sup>。此外, Ren等<sup>[6]</sup>研究发现,含CNP的纤维膜可提高ALP、BMP-2、OCN和OPN等成骨标志物的表达,促进大鼠颅骨缺损的新骨沉积与愈合。研究证实,CNP可通过激活Wnt、ERK相关通路,上调ALP和RUNX2等表达,促进BMSC增殖及成骨分化<sup>[57-58]</sup>。因此,目前认为CNP一方面可缓解BMSC的氧化应激损伤,减少细胞损伤与凋亡,另一方面可直接促进BMSC的增殖与分化,加速成骨和新骨沉积,在骨缺损修复治疗中具有广阔的应用潜力。

2. 抑制破骨细胞分化及活性:ROS在破骨细胞分化与成熟中扮演关键角色<sup>[59]</sup>。内源性ROS激活MAPK和NF- $\kappa$ B通路,在破骨细胞成熟中起重要作用<sup>[32]</sup>。此外,ROS还会通过调节破骨细胞内pH增强破骨细胞的骨吸收功能,加剧骨缺损<sup>[33]</sup>。

研究表明,CNP可通过减少破骨细胞数量、抑制其功能等方式缓解破骨细胞对骨的过度溶解吸收,改善骨稳态,促进骨缺损修复。CNP可抑制BMM向破骨细胞分化,促进破骨细胞凋亡,减少破骨细胞的数量<sup>[60]</sup>。CNP处理后,BMM分泌的促炎细胞因子IL-6和IL-1 $\beta$ 减少,破骨细胞标志物RANKL和CTSK的表达明显下降,多核巨细胞形成减少,破骨细胞生成受抑制<sup>[55,61]</sup>。同时, Yuan等<sup>[62]</sup>研究发现CNP处理后,RANKL依赖性破骨细胞的形成减少,体积缩小,促凋亡基因Bad和Bax的表达增加,Bcl-2表达下调,使BMM的早期细胞凋亡和总凋亡率上升<sup>[62]</sup>。此外,CNP还可通过抑制破骨细胞特异性基因的表达影响其活性。研究发现,高浓度CNP处理显著抑制了NF- $\kappa$ B和MAPK相关信号通路的表达,降低破骨细胞的骨吸收功能<sup>[55,62]</sup>。研究者用RANKL刺激经不同浓度CNP预处理的BMM并测定相关信号通路关键蛋白的表达水平。结果发现,高浓度的CNP可显著降低NF- $\kappa$ B信号通路IKK $\alpha$ 、IKB $\alpha$ 、P38蛋白,以及MAPK信号通路ERK、JNK和P20蛋白的表达,抑制破骨细胞的发育和功能<sup>[62]</sup>。因此,CNP的应用有助于减少破骨细胞生成,促进其凋亡并抑制功能,减缓骨质流失,促进骨缺损愈合。

3. 促进血管生成:新生血管在骨缺损愈合过程中起重要作用。通过氧气和营养物质的输送,以及骨细胞和内皮细胞间的相互作用,新形成的血管结构可刺激骨祖细胞的分化、迁移和促进骨形成<sup>[60,62-63]</sup>。当血管形成受阻或中断时,骨骼

发育受损和延迟,缺陷区域新生血管的缺乏是骨缺损恢复延迟的重要原因。另外,HIF-1 $\alpha$ 和VEGF等血管生成因子可显著促进成骨细胞的发育及骨形成<sup>[64-65]</sup>。因此,有效的血管生成对骨缺损的愈合及功能恢复至关重要。

CNP可激活HIF-1 $\alpha$ 相关通路,促进多种血管生长因子表达,同时降低微环境中ROS水平,促进内皮细胞增殖,进而促进血管生成。作为促进血管生成最重要的细胞因子,成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)和VEGF<sup>[66]</sup>可分别与内皮细胞表面活化的同源受体FGF受体1(FGF receptor 1, FGFR1)和VEGF受体2(VEGF receptor 2, VEGFR2)结合,刺激内皮细胞增殖、分化和迁移,促进血管生成<sup>[67]</sup>。Xiang等<sup>[68]</sup>研究表明,含CNP的组织工程骨支架可以激活BMSC表面的钙离子通道,增加细胞内游离Ca<sup>2+</sup>水平,从而提高HIF-1 $\alpha$ 的稳定性,促进VEGF与FGF2表达,以利于血管形成。Das等<sup>[69]</sup>进一步研究表明,提高CNP表面积及表面Ce<sup>3+</sup>/Ce<sup>4+</sup>比率可增强CNP的促血管生成效果。

内皮细胞增殖是血管生成的关键过程。CNP可直接通过促进内皮细胞增殖或减少其凋亡实现促进血管生成。研究发现,低浓度的CNP可促进内皮细胞增殖,而高浓度的CNP则会抑制内皮细胞的活性<sup>[70]</sup>,推测这可能与高浓度CNP的细胞毒性有关<sup>[71]</sup>。此外, Park等<sup>[72]</sup>通过成管实验证实,CNP可通过清除内皮细胞内ROS维持细胞的生存能力,减少凋亡,促进体外血管形成。因此,目前认为CNP能够通过促进VEGF等多种生长因子分泌,提高HIF-1 $\alpha$ 水平,促进内皮细胞增殖生长,从而促进血管生成和骨缺损修复。

4. 抑制炎症发生:炎症反应对于维持骨稳态具有重要作用<sup>[73]</sup>。在骨愈合过程中,单核细胞、巨噬细胞和破骨细胞等炎性细胞与间充质干细胞、成骨细胞和内皮细胞等的相互作用至关重要<sup>[73]</sup>。M1型巨噬细胞和破骨细胞释放的IL-1 $\beta$ 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和TNF- $\alpha$ 等炎症细胞因子会促进骨吸收,加剧骨质流失<sup>[74]</sup>。这些炎性细胞因子不仅促进破骨细胞形成,还抑制成骨细胞的功能,从而延缓骨缺损的愈合过程。在此过程中,氧化应激是加剧炎症反应导致骨质流失的关键因素。CNP作为一种高效的抗氧化物质,已被证明能通过多种机制减轻炎症,减缓骨吸收,对治疗骨缺损具有潜在疗效。

CNP通过抑制促炎因子的分泌发挥抗炎作用。研究发现,CNP能有效减少巨噬细胞IL-6及iNOS的分泌,降低炎症微环境中的ROS水平<sup>[75-77]</sup>。同时,CNP能够调节巨噬细胞的极化状态,抑制M1型极化并促进M2型极化,减少巨噬细胞的募集和浸润,从而减轻牙周炎症<sup>[78]</sup>。此外,CNP的抗氧化特性有助于清除过量ROS,减轻氧化应激,间接抑制炎症发生<sup>[79]</sup>。这些共同促进了局部炎症的缓解,为CNP在治疗骨缺损和相关炎症性疾病中的应用提供了理论基础。

#### 五、氧化纳米铈应用的挑战

尽管纳米材料在医学领域展现出众多优势,并已取得许多具有应用前景的研究成果,但实际应用于临床的材料仍然相对相少。这在很大程度上是因为其安全性问题尚未得到

彻底解决。以CNP为例,尽管大量研究显示其在清除过量ROS和缓解炎症反应方面具有积极效果,但也有研究指出此类纳米材料可能诱发氧化应激并通过自噬、细胞凋亡及炎症反应降低细胞活力<sup>[80]</sup>。导致这些差异的原因涉及多种因素,其中之一是实际应用材料的多样性。不同的试剂和制备方法会导致CNP表面状态的差异,进而影响其生物活性和功能<sup>[44]</sup>。

此外,CNP的疏水性和生物相容性不足也限制了其在临床应用中的潜力。目前,多项研究通过改进行学合成途径和表面功能化来提升CNP的生物相容性及其在水溶液中的分散性。Wang等<sup>[81]</sup>利用聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)对CNP进行修饰用于治疗糖尿病相关的骨缺损,并证实经PAA改性的CNP具有良好的生物相容性和抗氧化应激能力,且水溶性及分散性也显著提高。此外,通过引入石墨烯等载体基质和其他纳米材料(如还原氧化石墨烯)<sup>[82]</sup>,可以克服CNP分散性差的问题,同时通过增强导电性提升了CNP的催化效率。因此,为了推动CNP在临床领域的应用,探索合适的制备方法 & 材料改性技术,以优化其生物相容性和分散性显得尤为关键。

#### 六、总结与展望

口腔骨缺损在人群中患病率较高,严重影响患者容貌、语言、咀嚼功能和心理健康。氧化应激与多种口腔疾病的发生发展密切相关,可通过促进骨细胞和成骨细胞凋亡、抑制骨矿化、增强破骨细胞活性等途径损害成骨微环境,加剧骨缺损。目前,骨移植是治疗口腔骨缺损的主要方法,但对氧化应激的调节作用有限,导致治疗效果欠佳。研究表明,CNP具有显著的抗氧化能力,能有效改善成骨微环境,对骨缺损治疗展现出良好的应用潜力。未来研究可深入探究CNP的抗氧化机制,优化其生物相容性及分散性,并结合其他材料开发新型治疗药物,以期在骨缺损及氧化应激相关疾病的治疗中实现临床转化。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Cerqueni G, Scalzone A, Licini C, et al. Insights into oxidative stress in bone tissue and novel challenges for biomaterials [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 130: 112433. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112433.
- [2] Kimball JS, Johnson JP, Carlson DA, et al. Oxidative stress and osteoporosis [J]. J Bone Joint Surg Am, 2021, 103(15): 1451-1461. DOI: 10.2106/JBJS.20.00989.
- [3] Adhikari A, Mondal S, Darbar S, et al. Role of nanomedicine in redox mediated healing at molecular level [J]. Biomol Concepts, 2019, 10(1): 160-174. DOI: 10.1515/bmc-2019-0019.
- [4] Mauricio MD, Guerra-Ojeda S, Marchio P, et al. Nanoparticles in medicine: A focus on vascular oxidative stress [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018; 6231482. DOI: 10.1155/2018/6231482.
- [5] Wu Y, Ta HT. Different approaches to synthesizing cerium oxide nanoparticles and their corresponding physical characteristics, and ROS scavenging and anti-inflammatory capabilities [J]. J Mater Chem B, 2021, 9(36): 7291-7301. DOI: 10.1039/d1tb01091c.
- [6] Ren S, Zhou Y, Zheng K, et al. Cerium oxide nanoparticles loaded nanofibrous membranes promote bone regeneration for periodontal tissue engineering [J]. Bioact Mater, 2021, 7: 242-253. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.037.
- [7] Lu HX, Tao DY, Lo ECM, et al. The 4th national oral health survey in the Mainland of China: Background and methodology [J]. Chin J Dent Res, 2018, 21(3): 161-165. DOI: 10.3290/j.cjdr.a41079.
- [8] Jiao J, Jing W, Si Y, et al. The prevalence and severity of periodontal disease in Mainland China: Data from the Fourth National Oral Health Survey (2015-2016) [J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(2): 168-179. DOI: 10.1111/jcpe.13396.
- [9] Ming P, Li B, Li Q, et al. Multifunctional sericin-based biomimetic nanoplatforms with immunomodulatory and angiogenic activity for accelerated bone regeneration in periodontitis [J]. Biomaterials, 2025, 314: 122885. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122885.
- [10] Ying S, Tan M, Feng G, et al. Low-intensity pulsed ultrasound regulates alveolar bone homeostasis in experimental periodontitis by diminishing oxidative stress [J]. Theranostics, 2020, 10(21): 9789-9807. DOI: 10.7150/thno.42508.
- [11] Yao C, Zhang Q, Li J, et al. Implantable zoledronate-PLGA microcapsules ameliorate alveolar bone loss, gingival inflammation and oxidative stress in an experimental periodontitis rat model [J]. J Biomater Appl, 2021, 35(6): 569-578. DOI: 10.1177/0885328220944683.
- [12] Chio HC, Tuveson DA. ROS in cancer: The burning question [J]. Trends Mol Med, 2017, 23(5): 411-429. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.03.004.
- [13] Lam W, Yao Y, Tang C, et al. Bifunctional mesoporous HMUO-66-NH<sub>2</sub> nanoparticles for bone remodeling and ROS scavenging in periodontitis therapy [J]. Biomaterials, 2025, 314: 122872. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122872.
- [14] Vaseenon S, Weekate K, Srisuwan T, et al. Observation of inflammation, oxidative stress, mitochondrial dynamics, and apoptosis in dental pulp following a diagnosis of irreversible pulpitis [J]. Eur Endod J, 2023, 8(2): 148-155. DOI: 10.14744/eej.2022.74745.
- [15] Liang C, Wu W, He X, et al. Circ\_0138960 knockdown alleviates lipopolysaccharide-induced inflammatory response and injury in human dental pulp cells by targeting miR-545-5p/MYD88 axis in pulpitis [J]. J Dent Sci, 2023, 18(1): 191-202. DOI: 10.1016/j.jds.2022.06.012.
- [16] Li M, Tian J, Yu K, et al. A ROS-responsive hydrogel incorporated with dental follicle stem cell-derived small extracellular vesicles promotes dental pulp repair by ameliorating oxidative stress [J]. Bioact Mater, 2024, 36: 524-540. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.06.036.
- [17] Jakovljevic A, Andric M, Nikolic N, et al. Levels of oxidative

- stress biomarkers and bone resorption regulators in apical periodontitis lesions infected by Epstein-Barr virus[J]. *Int Endod J*, 2018, 51(6):593-604. DOI:10.1111/iej.12886.
- [18] Schwarz F, Derks J, Monje A, et al. Peri-implantitis [J]. *J Periodontol*, 2018, 89 (Suppl 1) : S267 - S290. DOI: 10.1002/JPER.16-0350.
- [19] Derks J, Schaller D, Håkansson J, et al. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: Prevalence of peri-implantitis[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(1) : 43-49. DOI: 10.1177/0022034515608832.
- [20] Ozawa R, Saita M, Sakaue S, et al. Redox injectable gel protects osteoblastic function against oxidative stress and suppresses alveolar bone loss in a rat peri-implantitis model [J]. *Acta Biomater*, 2020, 110:82-94. DOI: 10.1016/j.actbio.2020.04.003.
- [21] Chen Y, Song Z, Sun X, et al. The role of oxidative stress biomarkers in the development of peri-implant disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Dent*, 2024, 146: 105026. DOI:10.1016/j.jdent.2024.105026.
- [22] Matsushita Y, Nagata M, Kozloff KM, et al. A Wnt-mediated transformation of the bone marrow stromal cell identity orchestrates skeletal regeneration [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):332. DOI:10.1038/s41467-019-14029-w.
- [23] Guo Q, Guo Q, Xiao Y, C. et al. Regulation of bone marrow mesenchymal stem cell fate by long non-coding RNA [J]. *Bone*, 2020, 141:115617. DOI:10.1016/j.bone.2020.115617.
- [24] Salhotra A, Shah HN, Levi B, et al. Mechanisms of bone development and repair [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(11):696-711. DOI:10.1038/s41580-020-00279-w.
- [25] Fontani F, Marcucci G, Iantomasi T, et al. Glutathione, N-acetylcysteine and lipoic acid down-regulate starvation-induced apoptosis, RANKL/OPG ratio and sclerostin in osteocytes: Involvement of JNK and ERK1/2 signalling[J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 96(4) : 335-346. DOI: 10.1007/s00223-015-9961-0.
- [26] Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, et al. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(8) : 7317-7325. DOI: 10.1074/jbc.M412817200.
- [27] Chen T, Wang H, Jiang C, et al. PKD1 alleviates oxidative stress-inhibited osteogenesis of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells through TAZ activation[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(11) : 1715-1725. DOI:10.1002/jcb.30124.
- [28] Li X, Han Y, Guan Y, et al. Aluminum induces osteoblast apoptosis through the oxidative stress-mediated JNK signaling pathway [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 150(1-3) : 502-508. DOI:10.1007/s12011-012-9523-5.
- [29] Park BG, Yoo CI, Kim HT, et al. Role of mitogen-activated protein kinases in hydrogen peroxide-induced cell death in osteoblastic cells [J]. *Toxicology*, 2005, 215(1-2) : 115-125. DOI:10.1016/j.tox.2005.07.003.
- [30] Ma L, Sun Y, Cheng Q, et al. Silk protein-mediated biomineralization: From bioinspired strategies and advanced functions to biomedical applications [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(28) : 33191-33206. DOI: 10.1021/acsami.3c04067.
- [31] Hayrapetyan A, Jansen JA, van den Beucken JJ. Signaling pathways involved in osteogenesis and their application for bone regenerative medicine [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2015, 21(1) : 75-87. DOI:10.1089/ten.TEB.2014.0119.
- [32] Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1) : 3. DOI:10.1038/s41392-021-00762-6.
- [33] Agidigbi TS, Kim C. Reactive oxygen species in osteoclast differentiation and possible pharmaceutical targets of ros-mediated osteoclast diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14) : 3576. DOI:10.3390/ijms20143576.
- [34] Xu J, Yang J, Nyga A, et al. Cobalt (II) ions and nanoparticles induce macrophage retention by ROS-mediated down-regulation of RhoA expression [J]. *Acta Biomater*, 2018, 72:434-446. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.03.054.
- [35] Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(7) : 1126-1167. DOI:10.1089/ars.2012.5149.
- [36] Shen Y, Tang Q, Wang J, et al. Targeting ROR $\alpha$  in macrophages to boost diabetic bone regeneration [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(10):e13474. DOI:10.1111/cpr.13474.
- [37] 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 [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(3) : 3206 - 3217. DOI: 10.1021/acsnano.8b08785.
- [38] Newman H, Shih YV, Varghese S, et al. Resolution of inflammation in bone regeneration: From understandings to therapeutic applications [J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121114. DOI:10.1016/j.biomaterials.2021.121114.
- [39] Ping J, Zhou C, Dong Y, et al. Modulating immune microenvironment during bone repair using biomaterials: Focusing on the role of macrophages [J]. *Mol Immunol*, 2021, 138:110-120. DOI:10.1016/j.molimm.2021.08.003.
- [40] Bosch-Ru  , Díez-Tercero L, Buitrago JO, et al. Angiogenic and immunomodulation role of ions for initial stages of bone tissue regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2023, 166: 14-41. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.06.001.
- [41] Lubkin A, Torres VJ. Bacteria and endothelial cells: A toxic relationship [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2017, 35: 58-63. DOI: 10.1016/j.mib.2016.11.008.
- [42] Jiang X, Wang J, Deng X, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1) : 204. DOI:10.1186/s13046-020-01709-5.
- [43] Xue Y, Luan QF, Yang D, et al. Direct evidence for hydroxyl radical scavenging activity of cerium oxide nanoparticles [J].

- Phys Chem C, 2011, 115:4433-4438. DOI:10.1021/jp109819u.
- [44] Dowding JM, Das S, Kumar A, et al. Cellular interaction and toxicity depend on physicochemical properties and surface modification of redox-active nanomaterials[J]. ACS Nano, 2013, 7(6):4855-4868. DOI:10.1021/nm305872d.
- [45] Dowding JM, Seal S, Self WT, et al. Cerium oxide nanoparticles accelerate the decay of peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>) [J]. Drug Deliv Transl Res, 2013, 3(4):375-379. DOI:10.1007/s13346-013-0136-0.
- [46] Rzigalinski BA, Meehan K, Davis RM, et al. Radical nanomedicine [J]. Nanomedicine (Lond), 2006, 1(4):399-412. DOI:10.2217/17435889.1.4.399.
- [47] Yadav N, Singh S. Polyoxometalate-mediated vacancy-engineered cerium oxide nanoparticles exhibiting controlled biological enzyme-mimicking activities [J]. Inorg Chem, 2021, 60(10):7475-7489. DOI:10.1021/acs.inorgchem.1c00766.
- [48] Korsvik C, Patil S, Seal S, et al. Superoxide dismutase mimetic properties exhibited by vacancy engineered ceria nanoparticles [J]. Chem Commun (Camb), 2007, 10:1056-1058. DOI:10.1039/b615134e.
- [49] Yadav N, Patel V, McCourt L, et al. Tuning the enzyme-like activities of cerium oxide nanoparticles using a triethyl phosphite ligand [J]. Biomater Sci, 2022, 10(12):3245-3258. DOI:10.1039/d2bm00396a.
- [50] Tian Z, Li X, Ma Y, et al. Quantitatively intrinsic biomimetic catalytic activity of nanocerias as radical scavengers and their ability against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and doxorubicin-induced oxidative stress[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(28):23342-23352. DOI:10.1021/acsami.7b04761.
- [51] Tian Z, Li J, Zhang Z, et al. Highly sensitive and robust peroxidase-like activity of porous nanorods of ceria and their application for breast cancer detection [J]. Biomaterials, 2015, 59:116-124. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.04.039.
- [52] Li Z, Yang X, Yang Y, et al. Peroxidase-mimicking nanozyme with enhanced activity and high stability based on metal-support interactions [J]. Chemistry, 2018, 24(2):409-415. DOI:10.1002/chem.201703833.
- [53] Shi C, Wu J, Yan Q, et al. Bone marrow ablation demonstrates that estrogen plays an important role in osteogenesis and bone turnover via an antioxidative mechanism [J]. Bone, 2015, 79:94-104. DOI:10.1016/j.bone.2015.05.034.
- [54] Dzubanov M, Bond JM, Craig SM, et al. NOX4-reactive oxygen species axis: Critical regulators of bone health and metabolism [J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12:1432668. DOI:10.3389/fcell.2024.1432668.
- [55] Wei F, Neal CJ, Sakthivel TS, et al. Cerium oxide nanoparticles protect against irradiation-induced cellular damage while augmenting osteogenesis [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 126:112145. DOI:10.1016/j.msec.2021.112145.
- [56] Wei F, Neal CJ, Sakthivel TS, et al. A novel approach for the prevention of ionizing radiation-induced bone loss using a designer multifunctional cerium oxide nanozyme [J]. Bioact Mater, 2022, 21:547-565. DOI:10.1016/j.bioactmat.2022.09.011.
- [57] Luo J, Zhu S, Tong Y, et al. Cerium oxide nanoparticles promote osteoplastic precursor differentiation by activating the wnt pathway [J]. Biol Trace Elem Res, 2023, 201(2):865-873. DOI:10.1007/s12011-022-03168-9.
- [58] Lu B, Zhu DY, Yin JH, et al. Incorporation of cerium oxide in hollow mesoporous bioglass scaffolds for enhanced bone regeneration by activating the ERK signaling pathway [J]. Biofabrication, 2019, 11(2):025012. DOI:10.1088/1758-5090/ab0676.
- [59] Ren X, Liu H, Wu X, et al. Reactive oxygen species (ROS)-responsive biomaterials for the treatment of bone-related diseases [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 9:820468. DOI:10.3389/fbioe.2021.820468.
- [60] Meziani L, Deutsch E, Mondini M. Macrophages in radiation injury: A new therapeutic target [J]. Oncoimmunology, 2018, 7(10):e1494488. DOI:10.1080/2162402X.2018.1494488.
- [61] Labudzynski D, Zholobak N. Effects of cerium (IV) oxide nanoparticles on RAW 264.7 cells activity and RANKL-stimulated osteoclastogenesis [J]. Modern Aspects of Biochemistry and Biotechnology, 2018, 90(3):123.
- [62] Yuan K, Mei J, Shao D, et al. Cerium oxide nanoparticles regulate osteoclast differentiation bidirectionally by modulating the cellular production of reactive oxygen species [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15:6355-6372. DOI:10.2147/IJN.S257741.
- [63] Vafa E, Bazargan-lari R, Bahrololoom ME, et al. Effect of polyvinyl alcohol concentration on biomedical application of chitosan/bioactive glass composite coated on AZ91D magnesium alloy [J]. Mater Chem Phys, 2022, 291:126650. DOI:10.1016/j.matchemphys.2022.126650.
- [64] Zhang J, Pan J, Jing W, et al. Motivating role of type H vessels in bone regeneration [J]. Cell Prolif, 2020, 53(9):e12874. DOI:10.1111/cpr.12874.
- [65] Zhang W, Zhu L, An C, et al. The blood brain barrier in cerebral ischemic injury: Disruption and repair [J]. Brain Hemorrhages, 2020, 1(1):34-53. DOI:10.1016/j.hest.2019.12.004.
- [66] Gatina DZ, Garanina EE, Zhuravleva MN, et al. Proangiogenic effect of 2A-peptide based multicistronic recombinant constructs encoding VEGF and FGF2 growth factors [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5922. DOI:10.3390/ijms22115922.
- [67] Ahmad A, Nawaz MI. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis [J]. J Cell Biochem, 2022, 123(12):1938-1965. DOI:10.1002/jcb.30344.
- [68] Xiang J, Li J, He J, et al. Cerium oxide nanoparticle modified scaffold interface enhances vascularization of bone grafts by activating calcium channel of mesenchymal stem cells [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(7):4489-4499. DOI:10.1021/acsami.6b00158.

- [69] Das S, Singh S, Dowding JM, et al. The induction of angiogenesis by cerium oxide nanoparticles through the modulation of oxygen in intracellular environments [J]. *Biomaterials*, 2012, 33 (31) : 7746-7755. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.019.
- [70] Fu L, Li R, Whitelock JM, et al. Tuning the intentional corona of cerium oxide nanoparticles to promote angiogenesis via fibroblast growth factor 2 signalling [J]. *Regen Biomater*, 2022, 9:rbac081. DOI: 10.1093/rb/rbac081.
- [71] Lord MS, Tsoi B, Gunawan C, et al. Anti-angiogenic activity of heparin functionalised cerium oxide nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2013, 34 (34) : 8808 - 8818. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.083.
- [72] Park IS, Mahapatra C, Park JS, et al. Revascularization and limb salvage following critical limb ischemia by nanoceria - induced Ref-1/APE1 - dependent angiogenesis [J]. *Biomaterials*, 2020, 242: 119919. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119919.
- [73] Wei F, Xiao Y. Modulation of the osteoimmune environment in the development of biomaterials for osteogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1077: 69-86. DOI: 10.1007/978-981-13-0947-2\_5.
- [74] Yang DH, Yang MY. The role of macrophage in the pathogenesis of osteoporosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (9) : 2093. DOI: 10.3390/ijms20092093.
- [75] Selvaraj V, Manne ND, Arvapalli R, et al. Effect of cerium oxide nanoparticles on sepsis induced mortality and NF- $\kappa$ B signaling in cultured macrophages [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2015, 10 (8) : 1275-1288. DOI: 10.2217/nmm.14.205.
- [76] Hirst SM, Karakoti AS, Tyler RD, et al. Anti - inflammatory properties of cerium oxide nanoparticles [J]. *Small*, 2009, 5(24) : 2848-2856. DOI: 10.1002/sml.200901048.
- [77] Wei F, Neal CJ, Sakthivel TS, et al. Multi-functional cerium oxide nanoparticles regulate inflammation and enhance osteogenesis [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 124: 112041. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112041.
- [78] Kim J, Hong G, Mazaleuskaya L, et al. Ultrasmall antioxidant cerium oxide nanoparticles for regulation of acute inflammation [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13 (51) : 60852-60864. DOI: 10.1021/acsami.1c16126.
- [79] Asgharzadeh F, Hashemzadeh A, Rahmani F, et al. Cerium oxide nanoparticles acts as a novel therapeutic agent for ulcerative colitis through anti-oxidative mechanism [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119500. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119500.
- [80] Fisichella M, Berenguer F, Steinmetz G, et al. Toxicity evaluation of manufactured CeO<sub>2</sub> nanoparticles before and after alteration: Combined physicochemical and whole-genome expression analysis in Caco-2 cells [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15 (1) : 700. DOI: 10.1186/1471-2164-15-700.
- [81] Wang ZR, Zhang YL, Chen SS, et al. Multifunctional CeO<sub>2</sub> nanozymes for mitigating high - glucose induced senescence and enhancing bone regeneration in type 2 diabetes mellitus [J]. *Chem Eng J*, 2024, 485: 149842. DOI: 10.1016/j.cej.2024.149842.
- [82] Britto S, Ramasamy V, Murugesan P, et al. Graphene based ceria nanocomposite synthesized by hydrothermal method for enhanced supercapacitor performance [J]. *Diam Relat Mater*, 2020, 105: 107808. DOI: 10.1016/j.diamond.2020.107808.

(收稿日期:2024-09-13)

(本文编辑:王嫚)

## ·手术视频·

### 腓骨肌皮瓣制备术

欧发荣

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广东省口腔疾病临床医学研究中心, 广州 510055

腓骨肌皮瓣属于穿支皮瓣, 广泛运用于颌骨缺损的修复重建。制备过程: 画标志线, 切开皮肤, 翻起腓骨长肌, 剪开后肌间隔保护穿支, 剪开拇长伸肌暴露骨间膜, 暴露并剪开骨间膜, 离断腓骨远心端及近心端, 解剖并结扎离断腓动静脉远心端, 离断胫骨后肌, 将拇长屈肌外推并保护胫神经, 离断拇长屈肌远心端, 解剖腓动静脉近心端, 按实际需要设计并切取皮岛, 即完成皮瓣制备。

【关键词】 颌骨缺损; 腓骨肌皮瓣; 拇长屈肌

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.01.011



扫码观看视频