

【综述】

磁性氧化铁纳米粒子的神经毒性研究进展

梁志远^{1,2}, 黄芝瑛², 王 雪¹, 耿兴超¹, 林 志^{1*}, 屈 哲^{1*}

1. 中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心、药物非临床安全评价研究北京市重点实验室, 北京 100176

2. 中山大学 药学院, 广东 广州 510006

摘 要: 磁性氧化铁纳米粒子(MION)作为一种重要的纳米材料,因其特殊性质(如磁性、较好的生物相容性)在生物医药领域应用广泛,在与入脑相关的疾病诊断和治疗方面发挥重要作用。然而,MION在脑内的蓄积可能会导致潜在的神经毒性。从MION的表征、入脑方式、神经毒性效应以及神经毒性机制等方面概述了MION的神经毒性研究进展。目前,研究者对纳米毒理学中的神经毒理学还了解甚少,轻度或中度的神经毒性可能很微妙且难以检测。因此,对于MION这类可能入脑或用于诊断和治疗神经系统疾病的纳米药物,应深入探究其神经毒性作用机制,进而建立有效的安全性评价方法和策略,以指导临床合理用药。

关键词: 磁性氧化铁纳米粒子; 神经毒理学; 表征; 纳米材料; 毒性

中图分类号: R995, R964 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)07-1407-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.024

Research progress on neurotoxicity of magnetic iron oxide nanoparticles

LIANG Zhiyuan^{1,2}, HUANG Zhiying², WANG Xue¹, GENG Xingchao¹, LIN Zhi¹, QU Zhe¹

1. Beijing Key Laboratory for Safety Evaluation of Drugs, National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100176, China

2. School of Pharmaceutical Sciences Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Magnetic iron oxide nanoparticles (MION) is an important nanomaterials for its magnetism and biocompatibility, especially in the field of biology and medicine. It also plays an important role on the diagnosis and treatment of brain's diseases. However, this may result in MION's accumulation in the brain, leading to neurotoxicity. This article reviews the progress of neurotoxicity of MION, involving MION's entry into the brain, characterization, effects on the brain and the mechanism of neurotoxicity. Currently, understand little on nano-neurotoxicity, for difficulty of identifying the mild or moderate neurotoxicity caused by nanomedicine. Therefore, for nanomedicine like MION that might enter the brain to diagnose and treat neurodegenerative diseases, mechanism of neurotoxicity should be studied thoroughly and methods assessing its safety should be established to guide its use clinically.

Key words: magnetic iron oxide nanoparticle; neurotoxicity; characterization; nanomaterials; toxicity

纳米技术近年来得到飞速发展,其相关产品在各个领域(包括医疗健康领域)都有广泛的应用。在纳米材料里,以铁、钴和氧化镍为主的磁性纳米材料因为其特殊的物理化学性质(包括生物相容性和磁性)而备受关注。其中,含有 Fe^{2+} 和 Fe^{3+} 的磁性

氧化铁纳米粒子(magnetic Iron oxide nanoparticle, MION)应用最为广泛,因为其在特定的粒径大小(与材料相关)以及温度下,会展现出超顺磁性^[1],这种超顺磁性使其在诊断显影、磁共振成像造影剂、磁热疗和靶向药物递送等方面都有重要的应

收稿日期: 2022-04-12

基金项目: “十三五”重大新药创制专项资助项目(2018ZX09201017)

第一作者: 梁志远, 研究生, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: liangzhy25@mail2.sysu.edu.cn

*共同通信作者: 屈 哲, 副研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: quzhe@nifdc.org.cn

林 志, 研究员, 研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: linzhi@nifdc.org.cn

用。1996年以来,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)陆续批准了一些用于显影的含MION的造影剂^[2]。MION在人体越来越广泛的应用迫使研究者们对其可能造成的毒性进行研究。

MION一般由核心和表面的包裹物构成,表面的包裹物可以是右旋糖苷(dextran)、柠檬酸盐(citrate)、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)、聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)等材料。核心物质最常见的是赤铁矿(hematite, α -Fe₂O₃)、磁赤铁矿(maghemite, γ -Fe₂O₃)、磁铁矿(magnetite, Fe₃O₄)。它们通常具有特殊的生物化学性质、磁性、催化性以及其它可用于生物技术应用特性^[3]。而包裹物除了上述以外,根据临床的需求,还可以是用于造影的荧光染色剂^[4]、靶向分子^[5]、药物^[6]、核酸^[7]甚至是细胞^[8]等。因此,MION的种类十分丰富,也导致其药理作用机制和毒性机制十分复杂。

MION能够透过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)进入大脑^[9],但是这种方式渗透率较低,为了充分利用其特殊的理化性质,使其在人脑造影、中枢递药等方面发挥作用,很多药剂学方面的研究都集中在提高MION的渗透率这个方面上,比如使用外部磁场^[10]、改变MION的表面修饰^[11]、通过感觉神经给药^[12]等方式增加暴露量,这就可能导致大脑具有更高的MION暴露量。大脑是一个脆弱的器官,纵使有研究指出MION具有良好的生物相容性和相对较低的毒性,但是考虑到因为较高的比表面积而导致的MION聚积以及铁离子化的可能^[13],依然需要对MION导致的潜在神经毒性进行研究。然而,MION神经毒性作用机制并未得到广泛和系统的认识,因此,本文对MION的神经毒性机制进行分析,以期全面地掌握MION对神经系统的危害,为其风险评估和科学监管提供参考。

1 MION表征对神经毒性的影响

纳米粒子的表面性质如颗粒大小、电荷、形状以及表面修饰等会对神经毒性产生不同的影响。

1.1 颗粒大小对神经毒性的影响

MION的颗粒大小使其毒性具有一定的差异。动物体外实验中,在相同浓度下,研究人员分别将粒径为(10.8±0.2)nm和(30.1±1.8)nm的MION给予人神经母细胞瘤SHSY-S5细胞、大鼠脑微血管内皮细胞(rat brain microvessel endothelial cells, rBMVEC)来验证其对神经系统和BBB的影响,结果发现粒径小的MION使SHSY-S5产生了更多的 α

突触核蛋白,造成了更严重的多巴胺能神经损伤;在验证渗透率时,粒径小的MION的BBB渗透率也略有增加(无统计学差异)^[14]。在动物体内实验中,21 nm和280 nm的MION通过鼻内滴入的方式给予ICR雄性小鼠,结果显示,相较于280 nm的MION,21 nm的MION处理小鼠脑内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)更多,原生型一氧化氮合酶(constitutive nitric oxide synthase, cNOS)的活性更高,嗅球和海马体内的细胞损伤也更加严重^[15]。这可能是因为粒径小的MION更容易透过BBB或者嗅觉神经中的紧密连接从而到达脑内,并且粒径小的MION更容易在大脑内溶出铁离子,影响大脑的铁平衡,进而导致神经毒性。

1.2 表面修饰对神经毒性的影响

MION因具有较高的表面活性和较为活泼的氧化还原性质,在体内容易形成聚集体和被氧化还原从而失去磁性,因此,研究人员会使用各种包裹物让MION在体内稳定,甚至赋予其额外的功能,从而更好地发挥效果^[2],而这也会导致其毒性变化。

MION表明修饰使其功能更多的同时,也可能导致毒性增强。研究人员分别使用磷酸三苯酯(triphenyl phosphate, TPP)和阿司帕坦(aspartame, APM)修饰MION,并使其粒径都为11 nm,而后用人神经母细胞瘤SHSY-S5细胞来研究其毒性大小^[16]。结果发现APM修饰MION的毒性有所增强,虽然APM修饰使MION功能增加,能够在溶酶体处富集,但因为细胞的溶酶体处具有较低的pH值,APM修饰的MION在该环境下容易降解^[17],同时导致MION毒性增强。

同样的,MION的修饰也可能使其毒性降低。正辛基三乙氧基硅烷修饰后,MION具有亲脂性,同时,研究人员控制其粒径在20 nm左右并用神经PC12细胞和人ReNcell干细胞来探究其毒性大小^[1]。结果表明,亲脂性的MION相较于未修饰亲水性的MION来说,对两种细胞的毒性更弱,这可能是因为包裹了正辛基三乙氧基硅烷后,MION表面暴露的去质子化的羟基更少,因此其细胞毒性也会更低。

除此以外,MION的表面修饰还可能使其大小、表面电荷等性质发生改变,造成毒性的不同。因此,在实际生产中,还需要仔细研究修饰后的MION的毒性,方可进一步应用。

2 MION的神经毒性效应

研究表明,给予动物一定剂量的MION后,会造

成动物的行为异常以及脑组织病理学改变。

2.1 引起行为异常

MION能够影响动物的大脑,从而使动物的行为和学习记忆能力出现异常。被MION处理过的C57BL/6J小鼠相对于对照组,行为上出现异常,意味着出现了神经损伤,在水迷宫实验中,在指定区域的停留时间更短,学习记忆能力出现了异常^[18]。以雄性Albino小鼠进行的实验显示,MION处理组的小鼠自发活动次数降低,水迷宫实验中处理组小鼠游到指定位置花费的时间更久^[19]。以Wistar大鼠进行的实验显示,MION处理后大鼠会展现出恐惧以及焦虑这些行为学上的改变^[20]。

2.2 脑组织病理学改变

MION能够使动物的行为和学习能力出现异常,说明对相关的脑区有毒性作用。研究人员对MION处理后的动物进行了解剖,组织病理学检查后发现:大体观察显示MION在脑内主要的蓄积区域是海马体和纹状体,能够引起这两个区域的神经细胞死亡^[18]。MION也会对锥体造成一定的影响,造成锥体萎缩^[20];还可引起脑内毛细血管肿胀伴有上皮细胞增生,甚至出现出血^[20];此外,还可能造成轴突脱髓鞘以及胶质细胞增生^[19]和脑皮质内线粒体肿胀^[21]。

3 MION的神经毒性作用机制

研究发现,MION造成的神经毒性,其机制主要与铁离子溶出、铁离子通过氧化还原反应导致的氧化应激、DNA损伤以及MION聚集导致的细胞骨架损伤有关。

3.1 铁离子溶出

铁具有氧化还原性质,机体的各种代谢如线粒体氧化磷酸化、氧气转运、脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成等均需要铁的参与。铁在脑内是动态平衡的,但是在给予MION时,由于MION具有较大的表面活性,内部的铁容易离子化溶出,从而增加脑内的铁离子含量,并且MION一般会聚集在酸性的溶酶体中,酸性环境也会使铁离子进一步释放。这种额外增多的铁就十分容易形成铁超载,进一步通过芬顿反应和哈伯-韦斯反应形成羟基自由基等具有强氧化还原性质的物质^[3]。这些物质会攻击DNA、细胞膜等细胞结构,造成脂质过氧化、蛋白聚集等结果,最终使细胞死亡^[22]。MION造成神经毒性与铁离子溶出的关系见图1。

但是,神经系统对过量铁所导致的毒性具有一定的抵抗能力。在非病理状态下,星形胶质细胞可

以将MION释放的过量的铁以铁蛋白的形式储存,从而提高神经系统对过量铁的耐受能力^[23]。

3.2 氧化应激

大脑具有含有较多不饱和脂肪酸、高耗氧量和含有相对较少的抗氧化酶的特征,因此当氧化应激在脑内产生时,大脑容易受到损伤,最终可能导致阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发生。因此,测定MION是否会致使脑内产生氧化应激十分重要。研究人员发现,主要构成是 Fe_3O_4 的MION作用到PC12细胞时,会产生氧化应激现象,同时伴有神经元存活率下降、细胞凋亡等一系列问题^[24]。同样,主要构成是 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 或 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 的MION作用到小鼠的神经小胶质细胞时,会使细胞ROS和一氧化氮(nitric oxide, NO)的含量上升,造成氧化应激^[25]。动物体内实验得到的结论也与体外实验相类似,家兔在给予MION后,其脑内的谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量下降,丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量上升,并且伴有线粒体受损等现象,提示氧化应激现象发生^[21]。即使是使用包裹物的MION,也会产生ROS。硅包裹的MION和油酸包裹的MION处理SHSY-S5细胞和人胶质瘤A172细胞时,SHSY-S5细胞和A172细胞内均出现了ROS增加并伴有DNA损伤、GSH含量下降等现象^[26]。其他的包裹物如右旋糖苷^[27]等也会造成神经细胞内ROS的产生,从而影响神经系统的正常功能。

除了大脑内的细胞以外,BBB细胞也会受到MION的影响。在体外,rBMVEC和人脑内皮细胞在用MION处理后,均产生了ROS,并最终导致其渗透性发生变化^[14, 28]。这种渗透性的病理变化可能导致MION大量进入BBB,即使星形胶质细胞对铁稳态调节具有重要作用^[23],但也无法调节如此大量的MION,导致铁超载^[13],进一步在神经细胞内作用,产生ROS,导致细胞凋亡等神经毒性出现(图1)。

3.3 DNA损伤

有实验表明MION能够通过氧化应激间接损伤神经细胞DNA。这是因为MION在细胞溶酶体内被代谢出Fe离子,这些Fe离子具有一定的氧化还原性质,能够通过芬顿反应产生过氧化物^[3],过氧化物进一步造成DNA单链、双链的断裂等DNA损伤(图1)。在体外实验中,SHSY-S5细胞和人胶质母细胞瘤A172细胞在MION处理后,产生了过氧化物,随后在碱性彗星实验中,表明两种细胞均产生了由过氧化物导致的DNA损伤^[26]。在体内实验

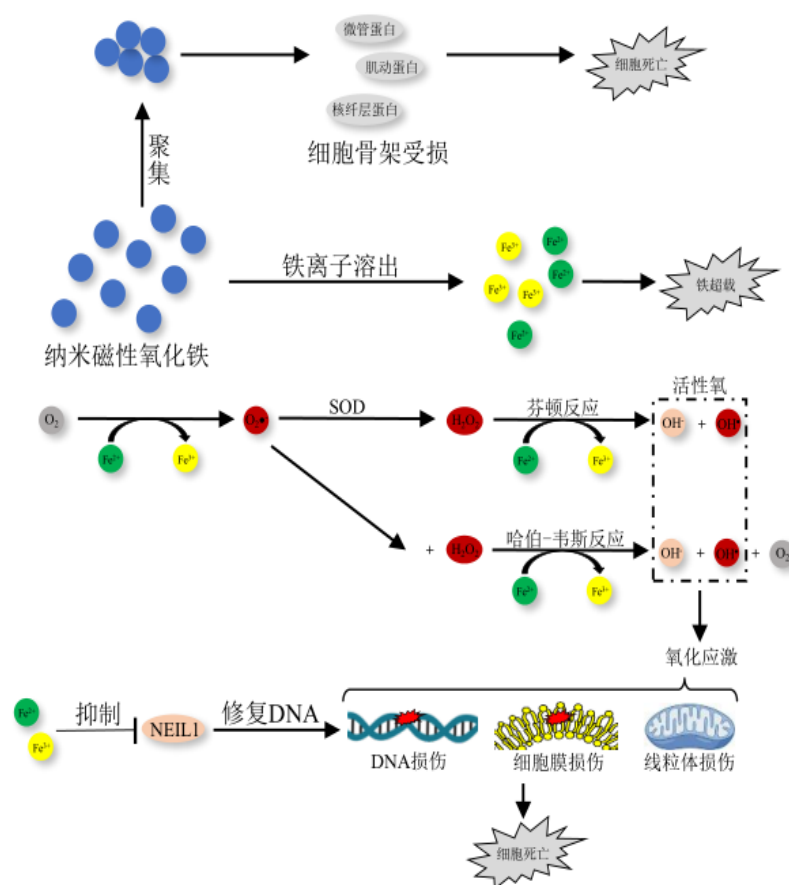


图1 MION致神经毒性机制

Fig. 1 Mechanism of MION's neurotoxicity

中,研究人员用MION处理雄性 Swiss Albino 小鼠,除了发现小鼠大脑内过氧化物异常外,还发现脑区内 p38、p-p38 和 RNA 聚合酶的表达增加,总 DNA 修复酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 减少,但是剪切的 PARP 上升,这提示在小鼠脑区内出现了 DNA 损伤^[29]。

铁超载情况下还会对细胞 DNA 修复功能造成一定的影响。当神经细胞出现 DNA 损伤时,已经高度分化的神经细胞就会重新进入细胞周期^[29],受损的 DNA 会经过碱基切除修复这一过程,从而修复受损的 DNA。但是在铁超载的情况下,与修复相关的酶 Nei 核酸内切酶 VIII 样蛋白 1 (Nei like DNA glycosylase 1, NEIL1) 会被铁离子直接结合而活性下降^[3],进而细胞修复受损 DNA 的能力下降 (图 1)。DNA 受损的细胞在细胞周期内则会导致细胞程序性死亡。

3.4 细胞骨架损伤

在神经细胞中,神经突的生长对于神经细胞电信号和化学信号的传导十分重要,因此,评价受试

物是否会对神经突的生长造成影响很重要。PC12 细胞用 MION 处理后,再用神经生长因子 (neural growth factor, NGF) 处理以测试 MION 对神经突生长的影响^[30]。结果表明 MION 处理后的 PC12 细胞相对于对照组更加圆润,神经突总长度和数量显著下降,形态学显著改变,并且轴突相关的生长相关蛋白 43 (growth-associated protein 43, GAP-43) 表达量显著下降。同样的,在人神经干细胞^[1]、鼠原代神经细胞^[31]等细胞中,也发现了形态学改变的现象。进一步研究发现,用 MION 处理后人细胞质肌动蛋白 (actin cytoplasmic 1, CLIA)、核纤层蛋白 (lamin) 和微管蛋白 (tubulin) 的表达量均出现异常^[32]。出现这种异常的原因不是 ROS,可能与 MION 在细胞内的聚集有关 (图 1)。

4 结语

MION 因其较好的生物相容性以及磁性,在制药和临床应用上 (如核磁共振成像、核磁疗和药物递送等方面) 受到较大的关注。研究人员甚至利用磁场、包裹转铁蛋白、局部给药等方式来提高 MION

进入大脑的量,但是这也产生MION在脑内蓄积而导致潜在毒性的问题。尽管有研究表明MION在动物体外和体内的毒性较低,具有较好的生物相容性,但也有报道认为MION会造成神经系统损伤,其机制主要与铁超载、ROS、DNA损伤以及细胞骨架受损有关。

针对这些毒性机制,研究者也探究了克服MION神经毒性的办法,如针对铁离子溶出和MION聚集,会对MION进行表面修饰,增加内核的稳定性,降低MION的聚集^[1];如针对氧化应激,研究人员探究了MION联用槲皮素等活性物质时对MION神经毒性的影响,发现在降低MION神经毒性的同时,还能增强记忆能力^[3]。但是,这些方法也不能完全避免神经毒性,亟需进一步对MION致神经毒性的分子机制进行研究,以期充分应对MION产生的神经毒性,避免产生不良影响。

尽管欧美已经有上市的含有MION的临床产品,并且没有相关的报道证明这些含有MION的临床产品具有神经毒性,但是考虑到MION的特征,如粒径小、特殊修饰、磁性等,并不能完全忽略MION的潜在神经毒性。在此基础上,需要考虑针对含有MION产品的神经毒性评价策略以及安全性评价方法,如建立纳米药物神经毒性分级评估系统。通过动物体内实验评价药物引起的神经行为学改变、神经组织病理学改变;通过体外实验方法评价药物对细胞活力及功能的影响。总之,由于对此类纳米药物神经毒理学的了解甚少,需要逐步探索,不断进行深入研究,以期更全面地理解MION相关产品的神经毒理学作用机制,进而为相关纳米产品制定监管体系指导原则,以规范临床合理应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ma W, Gehret P, Hoff R, et al. The Investigation into the toxic potential of iron oxide nanoparticles utilizing rat pheochromocytoma and human neural stem cells [J]. *Nanomaterials*, 2019, 9(3): 453.
- [2] Dadfar S M, Roemhild K, Drude N I, et al. Iron oxide nanoparticles: Diagnostic, therapeutic and theranostic applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 138: 302-325.
- [3] Bardestani A, Ebrahimpour S, Esmaili A, et al. Quercetin attenuates neurotoxicity induced by iron oxide nanoparticles [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 327.
- [4] Bohley M S, Birch E, Baumann F J, et al. Design of dye and superparamagnetic iron oxide nanoparticle loaded lipid nanocapsules with dual detectability *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 2020, 585: 119433.
- [5] Miri S S, Yahagh A, Sadighi A, et al. Poly(acrolein-co-beta-cyclodextrin) functionalized magnetic nanoparticles for selective CD45-positive cells capturing [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2019, 19(2): 655-663.
- [6] Choi G E, Kang M S, Kim Y J, et al. Magnetically responsive drug delivery using doxorubicin and iron oxide nanoparticle-incorporated lipocomplexes [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2019, 19(2): 675-679.
- [7] Lin G, Huang J, Zhang M, et al. Chitosan-crosslinked low molecular weight PEI-conjugated iron oxide nanoparticle for safe and effective DNA delivery to breast cancer cells [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2022, 12(4): 584.
- [8] Kang M K, Kim T J, Kim Y J, et al. Targeted delivery of iron oxide nanoparticle-loaded human embryonic stem cell-derived spherical neural masses for treating intracerebral hemorrhage [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3658.
- [9] Chiarelli P A, Revia R A, Stephen Z R, et al. Nanoparticle biokinetics in mice and nonhuman primates [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 9514-9524.
- [10] D'Agata F, Ruffinatti F A, Boschi S, et al. Magnetic nanoparticles in the central nervous system: Targeting principles, applications and safety issues [J]. *Molecules*, 2017, 23(1): 9.
- [11] Komin A, Russell L M, Hristova K A, et al. Peptide-based strategies for enhanced cell uptake, transcellular transport, and circulation: Mechanisms and challenges [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017(110-111): 52-64.
- [12] Facciola A, Visalli G, La Maestra S, et al. Carbon nanotubes and central nervous system: Environmental risks, toxicological aspects and future perspectives [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 65: 23-30.
- [13] Valdiglesias V, Fernandez-Bertolez N, Kilic G, et al. Are iron oxide nanoparticles safe? Current knowledge and future perspectives [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2016, 38: 53-63.
- [14] Imam S Z, Lantz-Mcpeak S M, Cuevas E, et al. Iron oxide nanoparticles induce dopaminergic damage: *In vitro* pathways and *in vivo* imaging reveals mechanism of neuronal damage [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(2): 913-926.
- [15] Wang B, Feng W, Zhu M, et al. Neurotoxicity of low-dose repeatedly intranasal instillation of nano- and submicron-sized ferric oxide particles in mice [J]. *J Nanop Res*, 2008, 11(1): 41-53.
- [16] Huang H, Zhou M, Ruan L, et al. AMPK mediates the neurotoxicity of iron oxide nanoparticles retained in

- mitochondria or lysosomes [J]. *Metalomics*, 2019, 11(7): 1200-1206.
- [17] Gutierrez L, Romero S, da Silva G B, et al. Degradation of magnetic nanoparticles mimicking lysosomal conditions followed by AC susceptibility [J]. *Biomed Tech (Berl)*, 2015, 60(5): 417-425.
- [18] Liu Y, Li J, Xu K, et al. Characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticle-induced apoptosis in PC12 cells and mouse hippocampus and striatum [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 292: 151-161.
- [19] Manickam V, Dhakshinamoorthy V, Perumal E. Iron oxide nanoparticles affects behaviour and monoamine levels in mice [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(7): 1533-1548.
- [20] Sheida E, Sipailova O, Miroshnikov S, et al. The effect of iron nanoparticles on performance of cognitive tasks in rats [J]. *Environ Sci Poll Res*, 2017, 24(9): 8700-8710.
- [21] Chahinez T, Rachid R, Salim G, et al. Toxicity of Fe₃O₄ nanoparticles on oxidative stress status, stromal enzymes and mitochondrial respiration and swelling of *Oryctolagus cuniculus* brain cortex [J]. *Toxicol Environ Health Sci*, 2017, 8(5): 349-355.
- [22] Sultana R, Perluigi M, Butterfield D A. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: A redox proteomics view into the Alzheimer disease brain [J]. *Free Rad Biol Med*, 2013, 62: 157-169.
- [23] Hohnholt M C, Dringen R. Uptake and metabolism of iron and iron oxide nanoparticles in brain astrocytes [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(6): 1588-1592.
- [24] Wu J, Sun J. Investigation on mechanism of growth arrest induced by iron oxide nanoparticles in PC12 cells [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2011, 11(12): 11079-11083.
- [25] Wang Y, Wang B, Zhu M T, et al. Microglial activation, recruitment and phagocytosis as linked phenomena in ferric oxide nanoparticle exposure [J]. *Toxicol Lett*, 2011, 205(1): 26-37.
- [26] Fernandez-Bertolez N, Costa C, Bessa M J, et al. Assessment of oxidative damage induced by iron oxide nanoparticles on different nervous system cells [J]. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2019, 845: 402989.
- [27] Badman R P, Moore S L, Killian J L, et al. Dextran-coated iron oxide nanoparticle-induced nanotoxicity in neuron cultures [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 11239.
- [28] Kenzaoui B H, Bernasconi C C, Hofmann H, et al. Evaluation of uptake and transport of ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles by human brain-derived endothelial cells [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2012, 7(1): 39-53.
- [29] Manickam V, Dhakshinamoorthy V, Perumal E. Iron oxide nanoparticles induces cell cycle-dependent neuronal apoptosis in mice [J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 64(3): 352-362.
- [30] Pisanic T R, 2nd, Blackwell J D, Shubayev V I, et al. Nanotoxicity of iron oxide nanoparticle internalization in growing neurons [J]. *Biomaterials*, 2007, 28(16): 2572-2581.
- [31] Neubert J, Wagner S, Kiwit J, et al. New findings about iron oxide nanoparticles and their different effects on murine primary brain cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 2033-2049.
- [32] Askri D, Cunin V, Béal D, et al. Investigating the toxic effects induced by iron oxide nanoparticles on neuroblastoma cell line: An integrative study combining cytotoxic, genotoxic and proteomic tools [J]. *Nanotoxicology*, 2019, 13(8): 1021-1040.

[责任编辑 李红珠]