

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.05.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220111.1229.003.html\(2022-01-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220111.1229.003.html(2022-01-11))

## 纳米二氧化硅影响自噬的机制及其生物学意义的研究进展\*

王 瑞<sup>1</sup>, 刘 蕾<sup>2</sup>综述, 邱红梅<sup>3</sup>, 赵新元<sup>1△</sup> 审校

(1. 南通大学公共卫生学院职业医学与环境毒理学系, 江苏南通 226019; 2. 南通大学附属医院病理科, 江苏南通 226001; 3. 江苏省南通市老年康复医院 226001)

**[摘要]** 纳米二氧化硅(SiNPs)作为经典的纳米材料之一,已在各领域得到广泛应用,使其健康风险备受关注。自噬是近些年来报道的细胞响应纳米颗粒材料暴露的分子事件,包括自噬小体诱导形成、自噬小体与溶酶体融合、自噬溶酶体降解底物3个过程。SiNPs可以通过多种机制影响上述自噬的各个阶段,例如SiNPs能够通过氧化应激诱导自噬发生,或是损伤溶酶体功能从而抑制自噬溶酶体降解。此外,该综述介绍了SiNPs诱导的自噬所引起的细胞结局,分析了SiNPs诱导自噬机制差异的可能影响因素。该文可以提高学者对SiNPs介导的毒性机制认识,为更安全应用SiNPs提供指导。

**[关键词]** 纳米二氧化硅;自噬;信号通路;溶酶体;毒性机制;综述

**[中图法分类号]** R114 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)05-0874-06

### Advances in the mechanism of silica nanoparticle affecting autophagy and its biological significance\*

WANG Rui<sup>1</sup>, LIU Lei<sup>2</sup>, QIU Hongmei<sup>3</sup>, ZHAO Xinyuan<sup>1△</sup>

(1. Department of Occupational Medicine and Environmental Toxicology, School of Public Health, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226019, China; 2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China; 3. Nantong Geriatric Rehabilitation Hospital, Nantong, Jiangsu 226001, China)

**[Abstract]** As one of the classic nanomaterials, silica nanoparticles (SiNPs) have been widely used in various fields, which promotes more attention to its health risks. Autophagy is a molecular event reported in recent years in response to the exposure of nanoparticles. It includes three processes: autophagosome formation, fusion of autophagosome and lysosome, and autolysosome degradation. SiNPs can affect the above processes through a variety of mechanisms. For example, SiNPs can induce autophagy through oxidative stress or inhibit autolysosome degradation by damaging lysosomal function. In addition, this review introduces the cell outcome caused by SiNPs-induced autophagy and analyzes the possible factors affecting the difference of the SiNPs-induced autophagy mechanism. This paper could improve scholars' understanding of the mechanism of SiNPs-mediated toxicity and provide a direction for safer SiNPs application.

**[Key words]** SiNPs; autophagy; signal pathway; lysosome; toxic mechanism; reviews

随着科技发展,纳米颗粒在过去的十几年中被广泛应用于各行各业,其中纳米二氧化硅颗粒(SiNPs)是与人们的生产生活关系最为密切的纳米颗粒之一<sup>[1-2]</sup>。鉴于SiNPs在食品、化妆品、农业等领域的广泛应用和巨大产量,因此,必须重视其对人体的潜

在风险因素<sup>[3-4]</sup>。目前,已有文献支持SiNPs具有心血管毒性、神经毒性、生殖毒性等<sup>[5-7]</sup>。然而, SiNPs诱导细胞毒性的效应和机制仍不清楚<sup>[3,8-9]</sup>。

自噬是细胞应激后溶酶体吞噬并降解细胞内受损细胞器和生物分子的过程,可维持细胞内环境稳

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82173554、81703255);江苏省自然科学基金面上项目(BK20201444);江苏省“青蓝工程”优秀青年骨干教师项目(2020);江苏省南通市基础科学研究项目(JC2021144、JC2020012)。 作者简介:王瑞(1997-),在读硕士研究生,主要从事环境毒理学研究。 △ 通信作者, E-mail: zhaoxinyuan@ntu.edu.cn。

态<sup>[10]</sup>。根据底物到达溶酶体的方式不同,自噬分为3类:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬,其中以巨自噬研究最多,即一般意义上的自噬<sup>[11-12]</sup>,本文也主要围绕巨自噬展开讨论。自噬包括3个阶段:(1)自噬体膜包裹待降解底物,随后延伸形成双层膜的自噬小体;(2)自噬小体与溶酶体融合成自噬溶酶体;(3)自噬溶酶体利用自身包含的活性酶消化待降解物<sup>[13]</sup>,

见图1。自噬在细胞生命中起着至关重要的作用,包括适应代谢应激,清除有害物质(如蛋白质聚集体、受损细胞器、细胞内病原体等),调节分化发育过程及防止基因组损伤等<sup>[14]</sup>。本文旨在综述 SiNPs 影响细胞自噬的机制及其生物学意义的相关研究,探讨 SiNPs 影响自噬机制差异的因素。

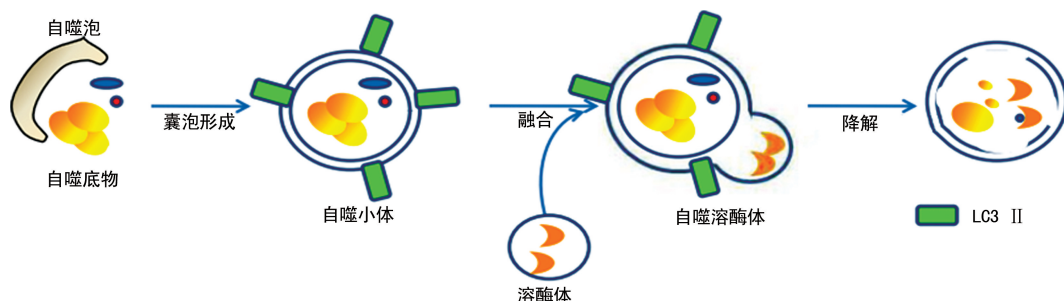


图1 自噬的3个过程

## 1 SiNPs 影响自噬的机制

自噬体的形成涉及多个自噬相关蛋白和两个泛素化结合系统,其中 LC3 蛋白对于自噬体膜的形成和延长至关重要,p62 蛋白起识别和结合泛素化蛋白的关键作用,并通过 LC3 蛋白运载至自噬小体进行降解<sup>[13,15]</sup>。整体来说,SiNPs 诱导自噬(第1阶段)的机制主要涉及多条信号通路,包括最经典的雷帕霉素哺乳动物靶蛋白(mTOR)通路,以及内质网应激、氧化应激等;而 SiNPs 对第2、3阶段的影响仍主要在表型阶段,缺乏深入的分子机制探讨。

### 1.1 SiNPs 诱导自噬机制

mTOR 通路既是现今最经典的自噬调控机制<sup>[16-17]</sup>,也是普遍被接受的参与 SiNPs 致细胞毒性的

机制。然而,作用的细胞不同,SiNPs 对 mTOR 的调控不尽相同,见表1。SiNPs 通过抑制 mTOR 途径诱导人肺上皮细胞和小鼠精母细胞自噬激活<sup>[18-20]</sup>。DUAN 等<sup>[21]</sup> 研究报道,SiNPs 可以通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸-苏氨酸激酶(AKT)/mTOR 途径干扰一氧化氮(NO)/一氧化氮合酶(NOS)系统,诱导炎症反应,从而激活自噬,最终导致内皮功能障碍,同样的机制也发生于肾上腺髓质嗜铬细胞瘤<sup>[22]</sup>。但人角膜上皮细胞暴露于 SiNPs 的研究表明,虽然 SiNPs 激活自噬,但 mTOR 通路保持不变或被激活<sup>[23-25]</sup>。在永生化的入小梁网细胞,也观察到自噬和 mTOR 通路的显著共激活<sup>[26]</sup>。

表1 SiNPs 对 mTOR 的调控

项目	颗粒直径	靶细胞	mTOR 调控方式	自噬调控方式
LI 等(2016) <sup>[18]</sup>	41.26、61.51 nm	人肺上皮细胞	抑制	激活自噬
CHOU 等(2017) <sup>[19]</sup>	50、100 和 250 nm	人单核细胞白血病细胞、人肺上皮细胞	抑制	激活自噬
REN 等(2019) <sup>[20]</sup>	(57.66±7.34)nm	小鼠精母细胞	抑制	激活自噬
DUAN 等(2014) <sup>[21]</sup>	(62.1±7.2)nm	人脐静脉内皮细胞	抑制	激活自噬
XIE 等(2016) <sup>[22]</sup>	95 nm	大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤	抑制	激活自噬
KIM 等(2017) <sup>[23]</sup>	50.68、102.81 和 149.41 nm	人类角膜内皮细胞	不变	激活自噬
KIM 等(2020) <sup>[26]</sup>	50、100 和 150 nm	永生化的人小梁网细胞	激活	激活自噬
DUAN 等(2014) <sup>[34]</sup>	62 nm	人脐静脉内皮细胞	抑制	激活自噬

除了经典 mTOR 通路,SiNPs 还通过调控其他一些机制激活自噬,例如氧化应激。一般体内活性氧(ROS)参与调节细胞生理状态,还与疾病的发病机制

相关,如果产生增多或抗氧化作用失衡会导致氧化应激<sup>[27]</sup>。SiNPs 诱导人肝癌细胞过量产生 ROS,触发自噬,最终导致细胞发生自噬性死亡<sup>[28]</sup>。SiNPs 导致

的氧化应激还可诱导人肺成纤维细胞发生自噬<sup>[29]</sup>。SiNPs 通过过度诱导 ROS 生成介导自噬体形成<sup>[30]</sup>。此外, SiNPs 还能通过 PI3K/AKT/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号轴、内质网应激、细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路等机制诱导自噬<sup>[31-33]</sup>。

## 1.2 SiNPs 阻断自噬流机制

除了通过上述机制增加自噬小体的合成外, SiNPs 能够阻滞自噬流, 引起自噬小体积聚。WANG 等<sup>[35]</sup>研究发现 SiNPs 被肝细胞吞噬后, 大部分沉积于溶酶体, 并通过破坏溶酶体膜通透性, 损伤溶酶体, 导致自噬小体和溶酶体融合受阻, 从而抑制自噬小体降解, 导致自噬功能障碍。本课题组也发现 SiNPs 通过抑制肺泡上皮细胞溶酶体的酸化功能损伤溶酶体, 继而阻断自噬小体的降解, 细胞活力明显下降<sup>[2, 15]</sup>。然而, RUAN 等<sup>[36]</sup>则发现尽管 SiNPs 能损害 NRK 细胞溶酶体的降解能力并明显抑制自噬流, 但其细胞活力未见明显变化。另外, SiNPs 可以通过 ROS/多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)/瞬时受体电位 M2 型(TRPM2)途径, 引起肺上皮细胞溶酶体降解能力受损和随后的自噬通量受阻<sup>[37]</sup>。因此, SiNPs 引发的自噬流阻滞可能导致自噬小体和溶酶体的融合过程受损和(或)自噬溶酶体的降解能力受损。

## 2 SiNPs 诱导自噬所表现的生物学意义

正常情况下自噬能够维持细胞稳态, 但过度的细胞内外刺激使得自噬异常活化, 引起细胞损伤。自噬既可以抵御病毒和细菌的侵袭, 影响机体发育, 保护氧化性损伤等, 也能引起神经退行性疾病、代谢相关疾病、肿瘤细胞的异常增殖等, 即自噬对细胞的最终命运起“双刃剑”作用, SiNPs 介导的自噬也不例外。

### 2.1 自噬的损伤作用

一方面, SiNPs 诱导的自噬可以引起细胞损伤。如 SiNPs 暴露使人脐静脉内皮细胞产生大量 ROS, 不仅激活内皮细胞自噬, 同时也破坏了自噬降解, 导致功能缺陷的线粒体不能正常降解, 破坏了内皮细胞的稳态。氧自由基清除剂预处理对 SiNPs 诱导的细胞具有保护作用<sup>[38]</sup>。另一项研究也采用人脐静脉内皮细胞作为研究对象, 发现类似效应, 即 SiNPs 通过诱导 ROS 生成触发自噬并最终导致细胞自噬性死亡, 而氧自由基清除剂和自噬抑制剂(3-MA)均能有效地抑制 SiNPs 诱导的细胞自噬和死亡<sup>[28]</sup>。研究也发现 SiNPs 诱导的内皮细胞功能障碍与自噬有关, 并伴有炎症反应, 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路最终导致内皮细胞自噬过度活化和损伤, 这可能是纳米颗粒引起心血管疾病的潜在机制<sup>[21]</sup>。血管内皮生长因子受体-2 介导的自噬信号和血管生成信号传导通

路之间存在联系, 且与 SiNPs 诱导的心血管毒性有关。有研究表明, SiNPs 诱导内皮细胞的自噬激活, 破坏细胞的动态平衡, 触发血管内皮生长因子受体-2 下调, 从而抑制血管生成, 引起心血管毒性<sup>[34]</sup>。此外, SiNPs 通过 PI3K/AKT/eNOS 信号轴诱导自噬, 介导人脐静脉内皮细胞死亡, 采用 LC3 蛋白特异性 siRNA 阻断自噬可以明显减少细胞死亡<sup>[31]</sup>。另外, 还有研究表明 SiNPs 介导的自噬过度活化对生殖系统也有损伤, 长期低剂量的 SiNPs 暴露可通过 miR-494 靶向抑制 AKT/mTOR 信号通路, 促进小鼠精母细胞的自噬和损伤作用, 为 SiNPs 引起的生精障碍提供了潜在机制和干预靶点<sup>[20]</sup>。

### 2.2 自噬的保护作用

另一方面, 自噬的激活也能促进 SiNPs 暴露下细胞的存活和功能维持。SiNPs 可通过与 p62 和 LC3-II 蛋白的直接作用活化自噬, 对成骨细胞的分化和矿化有促进作用<sup>[33]</sup>。同样, SiNPs 也能使骨髓间充质干细胞自噬反应增强, 促进其成骨分化<sup>[39]</sup>。XI 等<sup>[40]</sup>研究初步推断 SiNPs 可诱导肝脏炎症, 但其诱导的自噬激活又能使毒性减弱。SiNPs 可破坏肠上皮细胞线粒体结构, 产生大量 ROS, 激活 Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体。炎性小体过度激活导致肠道炎症加剧, 从而促进细胞凋亡、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 表达上调, 进而灭活 Beclin1 抑制自噬, 导致受损的线粒体不能及时清除<sup>[41]</sup>, 间接说明自噬在该过程中充当保护作用。SiNPs 暴露激活人肺腺癌上皮细胞 A549 的细胞自噬, 使其免于凋亡<sup>[42]</sup>。RAW264.7 巨噬细胞暴露于低浓度 SiNPs 可活化自噬, 减轻细胞毒性<sup>[43]</sup>。

也有一些报道表明, SiNPs 通过诱导细胞自噬通量阻断, 从而导致了细胞毒性, 反面证实功能正常的自噬对维持细胞功能至关重要。如 SiNPs 介导肺上皮细胞自噬功能障碍, 抑制了 p62 的降解, p62 的积累进一步激活了核因子- $\kappa$ B, 使核因子- $\kappa$ B 依赖的炎症反应发生, 引起气道炎症<sup>[15, 18]</sup>。ZHAO 等<sup>[2]</sup>报道 SiNPs 通过损害溶酶体酸化抑制肺泡上皮细胞的自噬降解, 从而导致肺泡上皮细胞凋亡, 继而引起小鼠肺纤维化。WANG 等<sup>[37]</sup>研究显示, SiNPs 暴露导致溶酶体损伤, 使自噬通量阻断, 促炎性介质产生、堆积, 导致肺部炎症。

## 3 SiNPs 诱导自噬的可能影响因素

### 3.1 表面修饰

纳米颗粒的修饰方式可以决定细胞自噬的方向。如表面用牛血清蛋白修饰的 SiNPs 处理的非吞噬细胞会提高自噬活性, 而用纤维蛋白原修饰的 SiNPs 则

抑制了自噬活性<sup>[44]</sup>。CHOU 等<sup>[19]</sup>研究表面电荷为正和表面电荷为负的 SiNPs,发现只有带正电荷的 SiNPs 才能在细胞内充分积聚,从而诱导氧化应激,并抑制 mTOR 信号通路,诱导自噬。

### 3.2 SiNPs 颗粒直径

SiNPs 的颗粒直径也是影响因素之一。RUAN 等<sup>[36]</sup>报道 3 种大小的 SiNPs(16、29 和 51 nm)都能诱导自噬激活,但 16 nm 效果更明显且还可以抑制自噬通量。

### 3.3 其他因素

除表面修饰和粒径,其他因素(如材料形状、细胞类型等)也会导致细胞中自噬发生机制的差异。两种 SiNPs——沉淀型和热源型的无定形 SiNPs,都剂量依赖地阻断自噬流,但热源型无定形 SiNPs 对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mTORC1)活性及自噬的影响更大,表明热源型无定形 SiNPs 具有更高的细胞毒性<sup>[45]</sup>。

## 4 总 结

大量研究证实 SiNPs 能引起自噬,诱导自噬的机制及细胞结局因表面修饰、颗粒直径、细胞类型不同而不同。

从目前的报道可知,研究 SiNPs 与自噬时多以各种体外细胞为模型,以动物为模型的体内研究较少,需要进一步建立模型分析 SiNPs 影响自噬与疾病的相关性。此外,虽然一些文章都探讨了自噬与溶酶体损伤存在关系<sup>[15,35-37]</sup>,但溶酶体损伤的分子机制未见深入研究,亟待进行。此外, SiNPs 的广泛应用提供了更多的接触途径,与外环境中其他毒素和细菌的协同作用是否影响它对自噬的调控也不清楚。

无论从科学价值、社会影响,还是环境因素等方面来看,研究 SiNPs 对人潜在健康影响的意义是巨大的。一方面, SiNPs 对人体具有毒性,易被细胞内化,进而引起细胞自噬,导致各类疾病如神经系统退行性疾病;但另一方面, SiNPs 调控细胞自噬的能力可能为其治疗癌症的应用提供方向<sup>[30,46]</sup>。

## 参考文献

[1] MOHAMMADINEJAD R, MOOSAVI M A, TA VAKOL S, et al. Necrotic, apoptotic and autophagic cell fates triggered by nanoparticles [J]. *Autophagy*, 2019, 15(1):4-33.

[2] ZHAO X, WEI S, LI Z, et al. Autophagic flux blockage in alveolar epithelial cells is essential in silica nanoparticle-induced pulmonary fibro-

sis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2):127.

[3] MEBERT A M, BAGLOLE C J, DESIMONE M F, et al. Nanoengineered silica: properties, applications and toxicity[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 109(1):753-770.

[4] 刘雨凡,王继,郭彩霞,等. 纳米二氧化硅的心血管系统毒性及其作用机制的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(4):1043-1049.

[5] LARNER S F, WANG J, GOODMAN J, et al. In vitro neurotoxicity resulting from exposure of cultured neural cells to several types of nanoparticles [J]. *J Cell Death*, 2017, 10:1179670717694523.

[6] GUO C, LIU Y, LI Y. Adverse effects of amorphous silica nanoparticles: focus on human cardiovascular health [J]. *J Hazard Mater*, 2021, 406:124626.

[7] TIAN J, LI J, YIN H, et al. In vitro and in vivo uterine metabolic disorders induced by silica nanoparticle through the AMPK signaling pathway [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 762:143152.

[8] KIM I Y, JOACHIM E, CHOI H, et al. Toxicity of silica nanoparticles depends on size, dose, and cell type [J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(6):1407-1416.

[9] KRETOWSKI R, KUSACZUK M, NAUMOWICZ M, et al. The effects of silica nanoparticles on apoptosis and autophagy of glioblastoma cell lines [J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2017, 7(8):230.

[10] 许亚慧,张华,胡青芳,等. 纳米二氧化硅的系统毒性及机制 [J]. *中国工业医学杂志*, 2019, 32(2):116-120.

[11] 柴琳琳,袁玮,胥传海. 自噬在结直肠癌中的作用研究进展 [J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2021, 31(4):303-306.

[12] WANG Z, ZHOU C, YANG S. The roles, controversies, and combination therapies of autophagy in lung cancer [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(1):3-11.

[13] LIU B, FANG M, HU Y, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits autophagic degradation by impairing lysosomal maturation [J]. *Autophagy*, 2014, 10(3):416-30.

[14] LEVINE B, KROEMER G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [J].

- Cell, 2019, 176(1):11-42.
- [15] WU Y, JIN Y, SUN T, et al. P62/SQSTM1 accumulation due to degradation inhibition and transcriptional activation plays a critical role in silica nanoparticle-induced airway inflammation via NF-kappaB activation[J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1):77.
- [16] 黄美全, 张锡平, 邱尔钺, 等. 17 $\beta$ -E2 介导 GPR30/AMPK/mTOR 通路调节 MC3T3-E1 成骨细胞线粒体自噬的作用机制研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(6):818-823.
- [17] WANG Y L, ZHOU X, LI D L, et al. Role of the mTOR-autophagy-ER stress pathway in high fructose-induced metabolic-associated fatty liver disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1):10-14.
- [18] LI Q, HU H, JIANG L, et al. Cytotoxicity and autophagy dysfunction induced by different sizes of silica particles in human bronchial epithelial BEAS-2B cells[J]. *Toxicol Res(Camb)*, 2016, 5(4):1216-1228.
- [19] CHOU C C, CHEN W, HUNG Y, et al. Molecular elucidation of biological response to mesoporous silica nanoparticles in vitro and in vivo [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(27):22235-22251.
- [20] REN L, LIU J, ZHANG J, et al. Silica nanoparticles induce spermatocyte cell autophagy through microRNA-494 targeting AKT in GC-2spd cells[J]. *Environ Pollut*, 2019, 255(1):113172.
- [21] DUAN J, YU Y, YU Y, et al. Silica nanoparticles induce autophagy and endothelial dysfunction via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9:5131-5141.
- [22] XIE H, WU J. Silica nanoparticles induce alpha-synuclein induction and aggregation in PC12-cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 258:197-204.
- [23] KIM J Y, PARK J H, KIM M, et al. Safety of nonporous silica nanoparticles in human corneal endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14566.
- [24] PARK J H, JEONG H, HONG J, et al. The effect of silica nanoparticles on human corneal epithelial cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37762.
- [25] YIM B, PARK J H, JEONG H, et al. The effects of nonporous silica nanoparticles on cultured human keratocytes[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(1):362-371.
- [26] KIM M, PARK J H, JEONG H, et al. Effects of nonporous silica nanoparticles on human trabecular meshwork cells[J]. *J Glaucoma*, 2020, 30(2):195-202.
- [27] CHANG K C, LIU P F, CHANG C H, et al. The interplay of autophagy and oxidative stress in the pathogenesis and therapy of retinal degenerative diseases [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):1.
- [28] YU Y, DUAN J, YU Y, et al. Silica nanoparticles induce autophagy and autophagic cell death in HepG2 cells triggered by reactive oxygen species[J]. *J Hazard Mater*, 2014, 270:176-186.
- [29] PETRACHE VOICU S N, DINU D, SIMA C, et al. Silica nanoparticles induce oxidative stress and autophagy but not apoptosis in the MRC-5 cell line [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(12):29398-29416.
- [30] WU H, WANG X, LIANG H, et al. Enhanced efficacy of propranolol therapy for infantile hemangiomas based on a mesoporous silica nanoparticle platform through mediating autophagy dysfunction [J]. *Acta Biomater*, 2020, 107:272-285.
- [31] LEE K, LEE J, KWAK M, et al. Two distinct cellular pathways leading to endothelial cell cytotoxicity by silica nanoparticle size [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1):24.
- [32] WANG J, LI Y, DUAN J, et al. Silica nanoparticles induce autophagosome accumulation via activation of the EIF2AK3 and ATF6 UPR pathways in hepatocytes[J]. *Autophagy*, 2018, 14(7):1185-1200.
- [33] HA S W, WEITZMANN M N, BECK GR J R. Bioactive silica nanoparticles promote osteoblast differentiation through stimulation of autophagy and direct association with LC3 and p62[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(6):5898-5910.
- [34] DUAN J, YU Y, YU Y, et al. Silica nanoparticles enhance autophagic activity, disturb endo-

- thelial cell homeostasis and impair angiogenesis [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11:50.
- [35] WANG J, YU Y, LU K, et al. Silica nanoparticles induce autophagy dysfunction via lysosomal impairment and inhibition of autophagosome degradation in hepatocytes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:809-825.
- [36] RUAN C, WANG C, GONG X, et al. An integrative multi-omics approach uncovers the regulatory role of CDK7 and CDK4 in autophagy activation induced by silica nanoparticles[J]. *Autophagy*, 2020, 17(6):1426-1447.
- [37] WANG M, LI J, DONG S, et al. Silica nanoparticles induce lung inflammation in mice via ROS/PARP/TRPM2 signaling-mediated lysosome impairment and autophagy dysfunction [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, 17(1):23.
- [38] GUO C, YANG M, JING L, et al. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:5257-5276.
- [39] CHEN M, HU Y, HOU Y, et al. Differentiation regulation of mesenchymal stem cells via autophagy induced by structurally-different silica based nanobiomaterials[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(16):2657-2666.
- [40] XI C, ZHOU J, DU S, et al. Autophagy upregulation promotes macrophages to escape mesoporous silica nanoparticle (MSN)-induced NF-kappaB-dependent inflammation [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(4):325-341.
- [41] DENG Y D, ZHANG X D, YANG X S, et al. Subacute toxicity of mesoporous silica nanoparticles to the intestinal tract and the underlying mechanism [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 2020:124502.
- [42] NOWAK J S, MEHN D, NATIVO P, et al. Silica nanoparticle uptake induces survival mechanism in A549 cells by the activation of autophagy but not apoptosis[J]. *Toxicol Lett*, 2014, 224(1):84-92.
- [43] MARQUARDT C, FRITSCH-DECKER S, AL-RAWI M, et al. Autophagy induced by silica nanoparticles protects RAW264. 7 macrophages from cell death[J]. *Toxicology*, 2017, 379:40-47.
- [44] ZHANG L, WEI W, LIU Z, et al. Dual effects of fibrinogen decoration on the tuning of silica nanoparticles-induced autophagic response; The implication of sedimentation and internalization [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 408:124467.
- [45] BIANCHI M G, CHIU M, TAURINO G, et al. Pyrogenic and precipitated amorphous silica nanoparticles differentially affect cell responses to LPS in human macrophages[J]. *Nanomaterials(Basel)*, 2020, 10(7):1395.
- [46] LI X, JI X, WANG R, et al. Zebrafish behavioral phenomics employed for characterizing behavioral neurotoxicity caused by silica nanoparticles[J]. *Chemosphere*, 2020, 240:124937.

(收稿日期:2021-08-10 修回日期:2021-12-16)