

铜死亡的发生机制及在肝脏疾病中的作用

朱明强¹, 谢 星¹, 廖启成¹, 何 晓¹, 丁佑铭², 王小华¹

1 赣南医科大学第一附属医院肝胆外科, 江西 赣州 341000

2 武汉大学人民医院肝胆外科, 武汉 430060

通信作者: 王小华, 15856404@qq.com (ORCID: 0009-0006-4722-0942)

摘要: 铜死亡是依赖于细胞内铜积累触发线粒体脂酰化蛋白的聚集和铁硫簇蛋白不稳定的新型细胞死亡方式, 其作用机制不同于自噬、铁死亡、细胞焦亡、坏死性凋亡等。铜死亡与肝癌发生及抗肿瘤药物耐药、遗传性肝脏疾病、非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎和肝硬化等多种肝脏疾病的进展密切相关。本文总结了铜死亡的发生机制及在肝脏疾病中的作用和进展, 旨在为肝脏疾病的进一步研究与治疗提供参考。

关键词: 铜; 细胞死亡; 肝疾病

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2407304)

Mechanism of cuproptosis and its role in liver diseases

ZHU Mingqiang¹, XIE Xing¹, LIAO Qicheng¹, HE Xiao¹, DING Youming², WANG Xiaohua¹. (1. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Corresponding author: WANG Xiaohua, 15856404@qq.com (ORCID: 0009-0006-4722-0942)

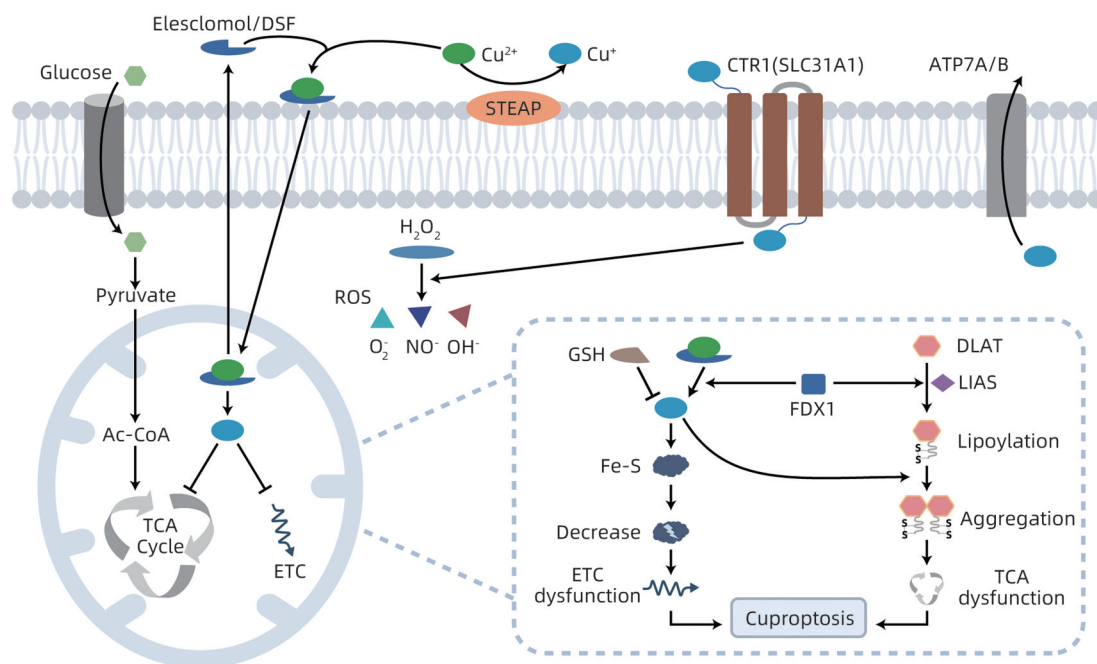
Abstract: Cuproptosis is a new type of cell death that depends on intracellular copper accumulation to trigger the aggregation of mitochondrial lipoacylated protein and the degradation of iron-sulfur cluster protein, with a different mechanism of action from autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis. Cuproptosis is closely association with the development of liver cancer and resistance to antitumor drugs, as well as the progression of various liver diseases such as hereditary liver diseases, nonalcoholic fatty liver disease, viral hepatitis, and liver cirrhosis. This article summarizes the mechanism of cuproptosis and its role in liver diseases, in order to provide a reference for further research and treatment of liver diseases.

Key words: Copper; Cell Death; Liver Diseases

Research funding: National Key Research and Development Program (2022YFC2407304)

铜是所有生物必需的矿物质营养, 在线粒体呼吸、铁吸收、抗氧化和解毒等生物过程中发挥基础性作用^[1]。铜还参与信号传导, 可调控或触发多种生物通路^[2]。与其他典型的调节性细胞死亡方式不同, 铜死亡是通过铜与三羧酸循环的脂酰化成分直接结合, 造成脂酰化蛋白质聚集及铁硫簇蛋白降解, 诱导蛋白质毒性应激并最终导致细胞死亡(图1)。铁氧化还原蛋白1(ferredoxin 1, FDX1)是蛋白质脂酰化的上游调节因子, FDX1和蛋白

质脂酰化是铜死亡的关键调节因子^[3]。许多肝脏疾病状态和铜死亡存在关联, 与正常组织相比, 肝脏恶性肿瘤中的铜含量异常, 与增殖、生长、血管生成和转移有关^[4]。铜的动态平衡失调在肝脏疾病中发挥了重要作用。本文旨在总结和评价铜死亡的发生机制及在肝癌发生与抗肿瘤药物耐药、遗传性肝脏疾病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、病毒性肝炎和肝硬化等肝脏疾病中的作用, 为未来肝脏疾病的预防和治疗提供新思路。



注: Glucose, 葡萄糖; Pyruvate, 丙酮酸; Ac-CoA, 乙酰辅酶A; TCA Cycle, 三羧酸循环; ETC, 电子呼吸链; Elesclomol, 伊利司莫; DSF, 双硫仑; STEAP, 前列腺六段跨膜上皮抗原; CTR1, 铜转运蛋白1; ATP7A/B, 铜转运ATP酶7A/B; H_2O_2 , 过氧化氢; ROS, 活性氧; GSH, 谷胱甘肽; Fe-S, Fe-S簇蛋白; FDX1, 铁氧还蛋白1; DLAT, 二氢硫辛酰S-乙酰转移酶; LIAS, 硫辛酸合成酶; Lipoylation, 脂酰化; Aggregation, 寡聚化; Decrease, 降解; ETC dys function, 电子呼吸链紊乱。

图1 铜死亡的分子机制

Figure 1 Schematic diagram of cuproptosis mechanism

1 铜死亡

铜死亡是由 Peter Tsvetkov 和 Todd R. Golub 团队命名的一种由铜引起的新细胞死亡形式,是继铁死亡之后又一金属离子相关的死亡方式。该研究发现依赖线粒体呼吸细胞对铜离子的敏感性是糖酵解细胞的近1000倍,通过多重CRISPR基因敲除筛选,确定了促进铜诱导死亡的关键基因FDX1^[3]。最终,研究者们将这种铜离子载体诱导的细胞死亡新形式称为铜死亡。

1.1 机体铜代谢 铜的代谢包括细胞和系统水平的吸收、分布、隔离和排泄。肠细胞通过高亲和力的铜转运蛋白受体1(copper transporter receptor 1, CTR1)和二价金属转运体1摄取生物可利用的铜离子,ATP7A酶将 Cu^+ 从肠上皮细胞转运至门静脉系统。 Cu^+ 可通过ATOX1/ATP7B/铜蓝蛋白途径分泌到胆汁或血液中。在血液中, Cu^+ 可到达外周组织,并再次与CTR1结合。在外周组织细胞中, Cu^+ 或者被金属硫蛋白等分子隔离,或者被ATOX1、Cox17和CCS等伴侣分子靶向利用而发挥线粒体能量、氧化还原稳态、神经递质代谢和细胞外基质重塑等生理功能^[5]。铜稳态的不平衡可导致或加重某些肝脏疾病,如肝脏肿瘤、威尔逊病、遗传性铜蓝蛋白缺乏症、NAFLD、

肝硬化和病毒性肝炎等。铜在线粒体功能和信号传导中发挥重要作用,涉及生物能量、线粒体自噬及代谢编程^[6]。线粒体电子呼吸链的正确组装和功能依赖于铜,铜原子参与了广泛的蛋白质形成,如铜/锌超氧化物歧化酶、细胞色素c氧化酶、丝裂原活化蛋白激酶等^[7]。铜作为亚铁氧化酶的辅助因子,对线粒体功能的间接作用与线粒体对铁的吸收有关,而铁的转运是铁硫团簇组装和血红素生物合成的关键^[8-9]。

1.2 铜死亡的发生机制

铜稳态破坏的铜过载是不同病理生理情况下铜死亡最主要启动因素,而脂质过氧化产物和活性氧(ROS)堆积与线粒体代谢和铜死亡密切相关。铜离子载体是一种可逆地结合铜离子的脂溶性分子,可运输铜离子穿过细胞膜或线粒体膜,膜表面铜离子载体表达异常会导致胞内铜浓度异常而诱导铜死亡。近年来,有研究^[10-11]发现铜死亡涉及诱导细胞凋亡、诱导Caspase非依赖性细胞死亡、抑制泛素-蛋白酶体系统等相关机制,对于铜死亡的研究及与肝脏疾病发生的关系是当前研究热点之一。

1.2.1 ROS累积 铜的细胞毒性通常归因于 Cu^+ 与过氧化氢(H_2O_2)反应生成的ROS,包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、一氧化氮($NO^{\cdot}$)、羟基自由基($OH^{\cdot}$)等。ROS非选择性

地对生物分子造成氧化损伤,包括蛋白质、核酸和脂质。ROS还可以干扰铁硫团簇的合成,而铁硫团簇在多种必需酶中起着关键作用。此外,金属蛋白中过量的铜离子可能取代其同源配体中的其他金属,导致蛋白质构象不正确或酶活性受损^[12]。尽管铜的毒性通常被认为源于金属增强脂质过氧化的能力,但迄今为止尚无有效的抗氧化疗法,这很难为这种自由基在细胞内形成提供实验证据。铜超载诱导细胞死亡独立于金属氧化细胞内环境的能力^[13]。细胞死亡是由 Cu^+ 与蛋白质相互作用,破坏蛋白质折叠和促进聚集。谷胱甘肽的保护作用基于与 Cu^+ 的结合,从而防止金属与蛋白质的相互作用,谷胱甘肽在 Cu^+ 进入位点附近耗尽,因此, Cu^+ 可以与蛋白质相互作用,引起质膜下方的聚集和细胞毒性。研究^[14]发现索拉非尼耐药HCC细胞中UBQLN1的上调加速了蛋白酶体介导的PGC1 β 蛋白质降解,从而导致线粒体ROS减少,诱导了索拉非尼耐药。这些发现为索拉非尼耐药中涉及线粒体生物发生和ROS稳态的新机制提供了可能,为肝癌患者提供了新的治疗靶点和策略。

1.2.2 铜离子载体和铜螯合剂 在多种癌症患者的血清和肿瘤组织中的铜含量可见显著改变,铜死亡被证实在此类疾病的进展中发挥着重要作用^[15-16],因此可能作为阻断癌症发展的靶点^[17]。与铜结合的化合物按不同类别的配体可分为铜离子载体和铜螯合剂。铜离子载体诱导铜死亡,增加胞内(尤其是线粒体)铜水平引起细胞死亡。铜螯合剂抑制铜质增生(一种铜依赖性细胞增殖),降低铜生物利用度^[18]。许多不同种类的铜离子载体已被用作促进铜死亡的抗癌剂,包括双硫仑(DSF)、伊利司莫、8-羟基喹啉、黄酮等^[19]。DSF与铜共同使用可增加抗癌作用, Cu-DSF 具有多个靶标,包括泛素-蛋白酶体系统、核因子- κB (NF- κB)、核蛋白定位蛋白4同源物、ROS水平等^[20-21]。迄今为止,铜离子载体已进行了多项临床试验。铜螯合剂包括氯喹啉、四硫钼酸盐、曲恩汀、d-青霉胺等,通过消耗铜已被证实可在动物模型和临床试验中具有良好的抗肿瘤活性^[22-23]。如今,随着越来越多铜诱导的细胞死亡标志物的发现,可有效发展铜离子载体用于治疗一系列易受铜死亡影响的癌症,比如那些表达FDX1的癌症。而下一代选择性铜离子载体若利用仅被特定受体识别的靶向单元,同时这些受体仅存在于特定类型的癌细胞,可使铜离子载体获得更加精准的靶向效果。

2 铜死亡在肝脏疾病中的作用机制

肝脏是体内铜代谢的主要器官,铜离子必须在生物

体内保持稳态,铜离子的不足或过剩都可能导致各种疾病,铜负荷多先出现肝损伤表现^[24]。肝脏肿瘤、威尔逊病、遗传性铜蓝蛋白缺乏症、NAFLD、病毒性肝炎和肝硬化与铜死亡通路密切相关^[25]。了解铜死亡机制与肝脏疾病的关系对肝病防治具有重要的意义。

2.1 铜死亡在肝癌及抗肿瘤药物耐药中的作用 肝癌组织中存在铜稳态破坏,不平衡的铜稳态会影响肿瘤的生长,造成不可逆转的损害。与正常组织相比,肝癌细胞铜和铜蛋白复合物累积,铜结合蛋白合成增加,而ATP7A/7B、SLC31A1/2等铜转运蛋白表达水平下降^[26]。铜对肝脏肿瘤具有双重作用,其促癌机制为铜依赖细胞增殖和促血管生成,而其抑癌作用主要为铜死亡。铜可以激活许多血管生成因子,稳定缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1),促进肿瘤进展^[27]。铜通过MAPK-ERK、ATOX-ATP7A-LOX通路促进肿瘤的增殖与转移^[28-29]。铜化合物具有抗肿瘤作用,体外研究证明双硫仑/铜复合物(CuET)促进线粒体的过度分裂及增加超氧型ROS水平,从而抑制肝癌细胞增殖,诱导细胞凋亡^[30]。在HCC中, CuET 通过NF- κB 、TGF- β 信号通路和ROS-p38 MAPK通路抑制转移,诱导细胞死亡^[31-32]。抑制代偿性核因子E2相关因子2升高可提高肝癌细胞对 CuET 诱导的铁死亡脆弱性,从而促进 CuET 与索拉非尼的协同细胞毒性^[33]。Yang等^[34]发现COMMD10低表达导致的细胞内铜离子蓄积可抑制HIF-1 α 泛素化降解,促进HIF-1 α 核转位从而增加铜蓝蛋白转录翻译,进而形成HIF-1 α /CP正反馈调控环路,抑制细胞铁死亡,从而促进肝癌的放疗抵抗。铜转运蛋白CTR1和OCT3与铂类化疗药物的耐药性相关,上调这些蛋白的表达可增加铜死亡与铂类化疗药物的抗肿瘤协同效应^[35-36]。铜蓝蛋白通过调节肝癌细胞中的铁稳态来抑制铁死亡^[37]。在人肝癌细胞中,三苯基膦相关线粒体靶向铜复合物通过ROS介导的Drp1激活诱导p53依赖性凋亡^[38]。新型铜复合物CTB通过线粒体载体蛋白SLC25A26调节蛋氨酸循环诱导的TERT低甲基化以促进肝癌细胞衰老^[39]。目前,已有不少的研究以铜载体诱导细胞死亡的关键基因FDX1,以及其他铜死亡相关基因构建肝癌的预后模型,可能为肝癌治疗提供新的参考^[40-41]。

2.2 铜死亡在遗传性肝脏疾病中的作用

2.2.1 肝豆状核变性 肝豆状核变性又称Wilson病(Wilson disease, WD),是一种常染色体隐性遗传的铜代谢障碍疾病。由位于第13号染色体长臂(13q14.3)的ATP7B基因突变导致体内铜离子转运及排泄障碍,血清中游离铜过度沉积于肝脏、神经系统、角膜、肾脏等,引

起进行性加重的肝硬化、椎体外系症状、精神症状、肾功能损害及角膜色素环等临床表现^[42-43]。WD以女性较为常见,全球ATP7B突变基因携带者为1/90,WD患病率小于4/10 000,WD铜代谢异常将使肝硬化和肝癌发病风险增加^[44-45]。WD的致病机制与铜代谢紊乱所引起的脂质过氧化、线粒体功能障碍DNA损伤等密切相关^[46]。目前,WD的诊断推荐应用Leipzig评分系统,若总分达4分,即可确诊并启动治疗。WD应尽早、个体化和终生治疗。临床上常用的治疗措施包括以增加尿铜排泄的铜螯合剂和阻止铜吸收的锌剂为主的药物、肝移植、低铜饮食等。WD若早期诊断,进行长期规范的抗铜治疗,无症状WD患者生存率与一般人群相似,有临床症状的WD患者可有效避免并发症的发生,大部分WD患者可正常地生活和工作。

2.2.2 遗传性铜蓝蛋白缺乏症 铜蓝蛋白是一种含铜的 α_2 糖蛋白,外观呈蓝色,故命名为铜蓝蛋白。由肝实质细胞合成,正常人体内含铜100~150 mg,主要位于骨、肝脏和肌肉中。铜蓝蛋白具有转运血浆铜、参与氧化还原反应、抑制膜脂质氧化的作用。遗传性铜蓝蛋白缺乏症是由位于3q22~25铜蓝蛋白基因突变引起的常染色体隐性遗传病。铜蓝蛋白调节铜代谢,但不可或缺地参与铁代谢,铜蓝蛋白缺乏使二价铁氧化为三价铁,进而不能与转铁蛋白结合实现将铁转运至靶细胞。游离的二价铁过多沉积在肝脏、胰腺、肌肉、中枢神经系统等部位,从而出现相关组织中铁浓度显著增高的现象^[47-48]。遗传性铜蓝蛋白缺乏症患者的血清铜浓度降低,铜代谢却无异常,表明铜蓝蛋白在铜的转运中不起决定性作用。1987年,Miyajima等^[49]首次发现与WD表现不一致的铜蓝蛋白完全缺乏的综合征,这些患者表现为肝铜浓度正常,但肝铁贮积明显增加,血清铜、铁浓度及尿铜下降,铜蓝蛋白低至无法测出,临床表现为椎体外系症状、进行性记忆力减退、糖尿病、视网膜变性和贫血等。神经系统症状可能与二价铁过负荷、胶质细胞损害和多巴胺能神经元受损有关。此外,过量二价铁的非酶氧化造成组织超氧阴离子毒害损伤。遗传性铜蓝蛋白缺乏症临床上多采用静脉注射含铜蓝蛋白的新鲜冷冻血浆和去铁胺铁清除等治疗。

2.3 铜死亡在其他肝病中的作用 NAFLD发展为更严重的肝脏疾病,已被公认与氧化应激相关,铜失衡在其发病机制中发挥作用。有证据表明铜摄入不足可能参与了NAFLD的发病机制^[50-51]。血清铜浓度与瘦素和胰岛素抵抗水平等NAFLD的危险因素呈正相关^[52]。敲除ATP7基因的小鼠,其肝组织铜浓度升高明显,同时导致

小鼠肥胖和肝脂肪变性^[53]。此外,Tosco等^[54]对铜和铁缺乏的大鼠肠道转录组进行了基因芯片差异分析,强调铜缺乏会下调脂肪酸的线粒体和过氧化物酶体 β 氧化,表明铜、线粒体功能与NAFLD之间的相关联系。Lan等^[55]认为较高的铜水平对男性NAFLD有明显的保护作用,但对女性无明显保护作用。二氢硫辛酰胺脱氢酶、丙酮酸脱氢酶E-1 β 基因在NAFLD肝脏病变中显著升高,可作为NAFLD诊断和治疗的生物标志物^[56]。肝脏是铜在体内代谢的最主要器官,有研究^[57]发现病毒性肝炎患者血清铜浓度与正常人群相比明显升高,可能与胆管、胆道排铜障碍及肝细胞内的代谢有关。铜与肝炎相关性可能因肝炎病毒类型及严重程度等有所不同。也有研究^[58]认为铜与病毒性肝炎无关。目前关于病毒性肝炎与铜死亡研究仍不多,但未来基于铜死亡通路和病毒性肝炎的研究具有一定空间。肝硬化患者肝脏中银和铜浓度明显相关,Ag(I)可以干扰铜输出系统,导致肝脏中铜积累,对肝功能产生潜在的协同不良影响^[59]。有研究^[60]发现,原发性硬化性胆管炎和原发性胆汁性肝硬化患者的铜水平及胆汁淤积参数没有统计学差异,铜的含量只在极少数情况下有所增加,并且仅轻微超过参考值限制。铜死亡相关基因(周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A、二氢脂酰胺S-乙酰基转移酶、谷氨酰胺酶)与慢加急性肝衰竭发生发展密切相关,慢加急性肝衰竭与铜死亡间的具体机制仍未完全阐明,有待进一步研究^[61]。

3 总结与展望

铜水平通过细胞或系统内稳态受到严格控制,铜过负荷或缺乏均会产生疾病。铜积累触发引起的铜死亡是一个新发现的细胞死亡形式,过程复杂,涉及多种调控因素,具体的机制尚未完全阐明。铜死亡的提出为解决各类肝脏疾病尤其是肝癌发生及抗肿瘤药物耐药、遗传性肝脏疾病、代谢性肝病、肝硬化和病毒性肝炎提供了新的研究方向与思路,但是铜死亡多大程度上影响肝脏疾病的发生发展仍不清楚。在未来几年,随着对铜代谢和铜死亡研究及认识的不断增加,铜代谢特定改变可作为疗效和预后生物标志物,细胞内铜可作为开发新型抗癌药物的潜在靶点,以铜死亡为方向进行的研究发展,或能为未来肝脏疾病临床治疗的方向和策略提供进一步的参考。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 朱明强、谢星、廖启成负责撰写论文;丁佑铭、王小华指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] RUIZ LM, LIBEDINSKY A, ELORZA AA. Role of copper on mitochondrial function and metabolism[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 711227. DOI: 10.3389/fmolb.2021.711227.
- [2] MICHNIEWICZ F, SALETTA F, ROUAEN JRC, et al. Copper: An intracellular Achilles' heel allowing the targeting of epigenetics, kinase pathways, and cell metabolism in cancer therapeutics[J]. *ChemMedChem*, 2021, 16(15): 2315-2329. DOI: 10.1002/cmdc.202100172.
- [3] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- [4] SALEH SAK, ADLY HM, ABDELKHALIQ AA, et al. Serum levels of selenium, zinc, copper, manganese, and iron in prostate cancer patients[J]. *Curr Urol*, 2020, 14(1): 44-49. DOI: 10.1159/000499261.
- [5] CHEN J, JIANG YH, SHI H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(10): 1415-1429. DOI: 10.1007/s00424-020-02412-2.
- [6] BRADY DC, CROWE MS, TURSKI ML, et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis[J]. *Nature*, 2014, 509(7501): 492-496. DOI: 10.1038/nature13180.
- [7] TURSKI ML, BRADY DC, KIM HJ, et al. A novel role for copper in Ras/mitogen-activated protein kinase signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(7): 1284-1295. DOI: 10.1128/MCB.05722-11.
- [8] XU WJ, BARRIENTOS T, ANDREWS NC. Iron and copper in mitochondrial diseases[J]. *Cell Metab*, 2013, 17(3): 319-328. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.02.004.
- [9] LILL R, FREIBERT SA. Mechanisms of mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis[J]. *Annu Rev Biochem*, 2020, 89: 471-499. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111540.
- [10] TANG DL, CHEN X, KROEMER G. Cuproptosis: A copper-triggered modality of mitochondrial cell death[J]. *Cell Res*, 2022, 32(5): 417-418. DOI: 10.1038/s41422-022-00653-7.
- [11] LI SR, BU LL, CAI LL. Cuproptosis: Lipoylated TCA cycle proteins-mediated novel cell death pathway[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 158. DOI: 10.1038/s41392-022-01014-x.
- [12] FESTA RA, THIELE DJ. Copper: An essential metal in biology[J]. *Curr Biol*, 2011, 21(21): R877-R883. DOI: 10.1016/j.cub.2011.09.040.
- [13] SAPORITO-MAGRIÑÁ CM, MUSACCO-SEBIO RN, ANDRIEUX G, et al. Copper-induced cell death and the protective role of glutathione: The implication of impaired protein folding rather than oxidative stress[J]. *Metallomics*, 2018, 10(12): 1743-1754. DOI: 10.1039/c8mt00182k.
- [14] XU JJ, JI L, RUAN YL, et al. UBQLN1 mediates sorafenib resistance through regulating mitochondrial biogenesis and ROS homeostasis by targeting PGC1 β in hepatocellular carcinoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 190. DOI: 10.1038/s41392-021-00594-4.
- [15] LELIÈVRE P, SANCEY L, COLL JL, et al. The multifaceted roles of copper in cancer: A trace metal element with dysregulated metabolism, but also a target or a bullet for therapy[J]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3594. DOI: 10.3390/cancers12123594.
- [16] LIAN WB, YANG PD, LI LQ, et al. A ceRNA network-mediated overexpression of cuproptosis-related gene *SLC31A1* correlates with poor prognosis and positive immune infiltration in breast cancer[J]. *Front Med*, 2023, 10: 1194046. DOI: 10.3389/fmed.2023.1194046.
- [17] SHANBHAG VC, GUDEKAR N, JASMER K, et al. Copper metabolism as a unique vulnerability in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(2): 118893. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118893.
- [18] OLIVERI V. Selective targeting of cancer cells by copper ionophores: An overview[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 841814. DOI: 10.3389/fmolb.2022.841814.
- [19] HUNSAKER EW, FRANZ KJ. Emerging opportunities to manipulate metal trafficking for therapeutic benefit[J]. *Inorg Chem*, 2019, 58(20): 13528-13545. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.9b01029.
- [20] KANNAPPAN V, ALI MS, SMALL B, et al. Recent advances in repurposing disulfiram and disulfiram derivatives as copper-dependent anticancer agents[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 741316. DOI: 10.3389/fmolb.2021.741316.
- [21] SKROTT Z, MISTRIK M, ANDERSEN KK, et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4[J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 194-199. DOI: 10.1038/nature25016.
- [22] CHEN LY, MIN JX, WANG FD. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 378. DOI: 10.1038/s41392-022-01229-y.
- [23] BALDARI S, di ROCCO G, TOIETTA G. Current biomedical use of copper chelation therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1069. DOI: 10.3390/ijms21031069.
- [24] WANG YX, ZHU W, JIAO Y, et al. Research progress in regulatory effect of copper transporters on radiation injury and its mechanism[J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 2023, 49(4): 1076-1082. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230432.
- 王议贤, 朱巍, 焦畅, 等. 铜离子转运蛋白参与辐射损伤的调控作用及其机制的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(4): 1076-1082. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20230432.
- [25] SCHILSKY ML. Wilson disease: Diagnosis, treatment, and follow-up[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(4): 755-767. DOI: 10.1016/j.cld.2017.06.011.
- [26] CHEN LJ, LIU DL, TAN YY. Research progress in cuproptosis in liver cancer[J]. *J Cent South Univ Med Sci*, 2023, 48(9): 1368-1376. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.230083.
- 陈蕾洁, 刘德良, 谭玉勇. 铜死亡在肝癌中的研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(9): 1368-1376. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.230083.
- [27] SHAO SQ, SI JX, SHEN YQ. Copper as the target for anticancer nanomedicine[J]. *Adv Ther*, 2019, 2(5): 1800147. DOI: 10.1002/adt.201800147.
- [28] DAVIS CI, GU XX, KIEFER RM, et al. Altered copper homeostasis underlies sensitivity of hepatocellular carcinoma to copper chelation[J]. *Metallomics*, 2020, 12(12): 1995-2008. DOI: 10.1039/d0mt00156b.
- [29] GE EJ, BUSH AI, CASINI A, et al. Connecting copper and cancer: From transition metal signalling to metalloplasia[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(2): 102-113. DOI: 10.1038/s41568-021-00417-2.
- [30] LI J. The molecular mechanism of Disulfiram/Copper complex (CuET) inhibiting proliferation and inducing apoptosis in hepatocellular carcinoma cells[D]. Chongqing: Army Medical University, 2021.
- 黎婕. 双硫仑/铜复合物(CuET)抑制肝癌细胞增殖诱导细胞凋亡的分子机制研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2021.
- [31] LI Y, WANG LH, ZHANG HT, et al. Disulfiram combined with copper inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through the NF- κ B and TGF- β pathways[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 439-451. DOI: 10.1111/jcmm.13334.
- [32] CHIBA T, SUZUKI E, YUKI K, et al. Disulfiram eradicates tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells in ROS-p38 MAPK pathway-dependent and-independent manners[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84807. DOI: 10.1371/journal.pone.0084807.
- [33] REN XY, LI YC, ZHOU Y, et al. Overcoming the compensatory elevation of NRF2 renders hepatocellular carcinoma cells more vulnerable to disulfiram/copper-induced ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102122. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102122.
- [34] YANG M, WU XX, HU JL, et al. COMM10 inhibits HIF1 α /CP loop to enhance ferroptosis and radiosensitivity by disrupting Cu-Fe balance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5): 1138-1150. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.01.009.
- [35] GUTTMANN S, CHANDHOK G, GROBA SR, et al. Organic cation transporter 3 mediates cisplatin and copper cross-resistance in hepatoma cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1): 743-754. DOI: 10.18632/oncotarget.23142.
- [36] KELLAND L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(8): 573-584. DOI: 10.1038/

- nrc2167.
- [37] SHANG YX, LUO MY, YAO FP, et al. Ceruloplasmin suppresses ferroptosis by regulating iron homeostasis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Signal*, 2020, 72: 109633. DOI: 10.1016/j.cellsig.2020.109633.
- [38] SHAO JJ, LI MM, GUO ZJ, et al. TPP-related mitochondrial targeting copper (II) complex induces p53-dependent apoptosis in hepatoma cells through ROS-mediated activation of Drp1[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 149. DOI: 10.1186/s12964-019-0468-6.
- [39] JIN C, LI YJ, SU Y, et al. Novel copper complex CTB regulates methionine cycle induced TERT hypomethylation to promote HCC cells senescence via mitochondrial SLC25A26[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 844. DOI: 10.1038/s41419-020-03048-x.
- [40] MENG Y, DONG BL, DONG XH, et al. Expressions of cuproptosis-related genes in hepatocellular carcinoma and their clinical significance[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(1): 74-86. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.006.
- 孟云, 董保龙, 董晓骅, 等. 铜死亡相关基因在肝细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(1): 74-86. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.006.
- [41] MA JJ, XIONG YQ, WANG B, et al. Construction and evaluation of prognostic model with cuproptosis-related lncRNA in hepatocellular carcinoma[J]. *J Evid Based Med*, 2023, 23(3): 156-168. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.03.004.
- 马健钧, 熊永强, 王博, 等. 肝细胞癌铜死亡相关 lncRNA 预后模型的构建及评估[J]. *循证医学*, 2023, 23(3): 156-168. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.03.004.
- [42] SHRIBMAN S, MARJOT T, SHARIF A, et al. Investigation and management of Wilson's disease: A practical guide from the British Association for the Study of the Liver[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(6): 560-575. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00004-8.
- [43] GEROSA C, FANNI D, CONGIU T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: From copper overload to cirrhosis[J]. *J Inorg Biochem*, 2019, 193: 106-111. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.01.008.
- [44] SANDAHL TD, LAURSEN TL, MUNK DE, et al. The prevalence of Wilson's disease: An update[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 722-732. DOI: 10.1002/hep.30911.
- [45] GUNJAN D, SHALIMAR, NADDA N, et al. Hepatocellular carcinoma: An unusual complication of longstanding Wilson disease[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(2): 152-154. DOI: 10.1016/j.jceh.2016.09.012.
- [46] GU M, COOPER JM, BUTLER P, et al. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease[J]. *Lancet*, 2000, 356(9228): 469-474. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02556-3.
- [47] CHEN Y, JIANG YP. Metabolism of ceruloplasmin and clinical manifestation of hypoceruloplasminemia[J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2006, 14(1): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2006.01.020.
- 陈熾, 蒋雨平. 铜蓝蛋白的代谢和低铜蓝蛋白血症的临床表现[J]. *中国临床神经科学*, 2006, 14(1): 86-89. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2006.01.020.
- [48] CHEN SR, CHONG YT, LI XH. Pathogenic mechanism and clinical diagnosis of hereditary abnormal copper metabolism[J]. *J Clin Hepatol*, 2019, 35(8): 1667-1672. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.003.
- 陈淑如, 崇雨田, 李新华. 遗传性铜代谢异常的致病机制及临床诊断[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8): 1667-1672. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.08.003.
- [49] OKAMOTO N, WADA S, OGA T, et al. Hereditary ceruloplasmin deficiency with hemosiderosis[J]. *Hum Genet*, 1996, 97(6): 755-758. DOI: 10.1007/BF02346185.
- [50] AIGNER E, STRASSER M, HAUF E, et al. A role for low hepatic copper concentrations in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9): 1978-1985. DOI: 10.1038/ajg.2010.170.
- [51] LIU T, LIU YL, ZHANG FY, et al. Association of copper metabolism disorder with cell damage and liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(9): 2244-2251. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.032.
- 柳涛, 刘雅丽, 张飞宇, 等. 铜代谢失调与细胞损伤及肝病的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(9): 2244-2251. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.09.032.
- [52] ZHANG CY, YANG M. Current options and future directions for NAFLD and NASH treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7571. DOI: 10.3390/ijms22147571.
- [53] DEV S, MUCHENDITSI A, GOTTLIEB A, et al. Oxysterol misbalance critically contributes to Wilson disease pathogenesis[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(42): eadc9022. DOI: 10.1126/sciadv.adc9022.
- [54] TOSCO A, FONTANELLA B, DANISE R, et al. Molecular bases of copper and iron deficiency-associated dyslipidemia: A microarray analysis of the rat intestinal transcriptome[J]. *Genes Nutr*, 2010, 5(1): 1-8. DOI: 10.1007/s12263-009-0153-2.
- [55] LAN YQ, WU SL, WANG YH, et al. Association between blood copper and nonalcoholic fatty liver disease according to sex[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(4): 2045-2052. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.026.
- [56] WU CT, LIU XX, ZHONG LX, et al. Identification of cuproptosis-related genes in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 9245667. DOI: 10.1155/2023/9245667.
- [57] MERAM I, SIRMATEL F, AHI S, et al. Plasma copper and zinc levels in chronic viral hepatitis[J]. *Saudi Med J*, 2004, 25(8): 1066-1069.
- [58] CESUR S, CEBECI SA, KAVAS GO, et al. Serum copper and zinc concentrations in patients with chronic hepatitis B[J]. *J Infect*, 2005, 51(1): 38-40. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.08.012.
- [59] POZNAŃSKI J, SOŁDACKI D, CZARKOWSKA-PĄCZEK B, et al. Cirrhotic liver of liver transplant recipients accumulate silver and co-accumulate copper[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1782. DOI: 10.3390/ijms22041782.
- [60] DASTYCH M, HUSOVÁ L, AIGLOVÁ K, et al. Manganese and copper levels in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2021, 81(2): 116-120. DOI: 10.1080/00365513.2020.1864835.
- [61] WANG YQ, ZHOU Q, SHAO JG, et al. Bioinformatics analysis of Acute-on-chronic liver failure based on the expression of cuproptosis-related genes[J]. *Mod Dig Interv*, 2023, 28(1): 50-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2023.01.011.
- 王艳秋, 周倩, 邵建国, 等. 基于铜死亡相关基因的慢加急性肝衰竭的机制研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2023, 28(1): 50-56. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2023.01.011.

收稿日期: 2024-02-24; 录用日期: 2024-05-20

本文编辑: 王莹

引证本文: ZHU MQ, XIE X, LIAO QC, et al. Mechanism of cuproptosis and its role in liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(11): 2332-2337.

朱明强, 谢星, 廖启成, 等. 铜死亡的发生机制及在肝脏疾病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(11): 2332-2337.