

金属离子纳米药物调控肿瘤细胞死亡的机制

杨亚丽^{1†} 孙淑敏^{2†} 杨乃霖² 聂继虎² 程亮^{2*}

¹ 苏州大学分析测试中心, 苏州, 215123

² 苏州大学功能纳米与软物质研究院, 苏州, 215123

[†]同等贡献

*联系人, E-mail: lcheng2@suda.edu.cn

收稿日期: 2025-04-23; 接受日期: 2025-06-23

国家自然科学基金(批准号: 52472288)资助

摘要: 细胞死亡是一个受基因调控的复杂过程, 不同的细胞死亡形式在癌症的发生、发展以及免疫治疗中发挥着不同的作用。金属元素作为生命活动中积极且关键的参与者, 可通过调控氧化应激、代谢通路及信号转导, 显著影响细胞死亡的方式。因此研发以生物活性金属离子为基础的纳米药物来诱导癌细胞免疫原性死亡、增强癌症免疫治疗效果, 已成为一个颇具前景的新兴研究领域。本文梳理了活性金属离子促使癌细胞发生的不同死亡方式以增强肿瘤免疫治疗的研究进展, 分析了金属离子在肿瘤免疫治疗应用中面临的挑战, 并对未来的发展趋势作出展望。

关键词: 金属离子稳态、纳米材料、肿瘤微环境、细胞死亡、免疫治疗

1. 引言

免疫疗法作为癌症治疗的革命性突破, 通过激活宿主免疫系统实现全身性抗肿瘤效应, 其核心优势体现在三方面: 相较于局部治疗手段(手术/放疗), 能清除转移病灶; 相比化疗具有靶向特异性, 显著降低毒副作用; 同时形成免疫记忆抑制复发^[1, 2]。迄今为止, 癌症免疫疗法已成为继手术、化疗和放疗之后的第四种主要癌症治疗方法^[3]。肿瘤细胞通过表位缺失或抗原调变逃避免疫监视, 这种免疫编辑作用使得效应细胞难以识别恶性细胞。此外, 肿瘤微环境(TME)中免疫抑制细胞的浸润及其分泌的抑制性细胞因子, 与肿瘤细胞固有的免疫逃逸机制形成协同作用, 最终导致基于免疫检查点抑制剂等治疗的临床应答率显著受限, 并引发获得性治疗抵抗^[4-6]。因此, 有必要进一步探索增强抗肿瘤免疫反应的新策略, 以克服癌症免疫疗法的挑战。

金属元素在肿瘤免疫调控中的关键作用日益明确。研究表明, 乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤对金属稳态异常敏感, 这表明生物活性金属元素可成为增强抗肿瘤免疫的潜在治疗靶点^[7]。其中, 金属离子(如 Fe^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cu^{+} 等)通过调控氧化还原稳态、代谢通路及细胞器功能, 可特异性诱导癌细胞发生多样化死亡模式^[8, 9]。例如, 铁离子过载通过 Fenton 反应产生活性氧(ROS), 触发脂质过氧化(Lipid Peroxidation, LPO)驱动的铁死亡(Ferroptosis), 其

特征为线粒体嵴消失及谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 通路失活；钙离子超载则激活内质网应激及线粒体通透性转换孔 (mPTP)，引发 caspase 依赖性凋亡，同时释放钙网蛋白等免疫原性分子，协同免疫治疗；铜离子通过干扰硫醇代谢、诱导氧化应激及线粒体膜损伤，可激活铜死亡。金属离子通过破坏细胞稳态、激活特定死亡通路（如凋亡、铁死亡、焦亡），并释放免疫刺激信号，成为连接代谢异常与免疫应答的关键环节^[10, 11]。这一机制为癌症、感染及自身免疫疾病的治疗提供了新靶点。然而，直接输送金属离子或金属药物可能会导致严重的脱靶毒性^[12]。随着纳米技术的快速发展，基于纳米材料的药物递送系统有望增强抗肿瘤免疫反应并降低毒副作用^[13]。因此，基于金属离子的纳米药物在优化体内行为和特定药物释放方面具有显著优势。本文将简要总结金属活性离子及纳米药物诱导癌细胞多种死亡方式以增强肿瘤治疗的相关研究进展。

2. 金属离子细胞死亡

2.1 铁死亡

铁死亡是 2012 年确立的新型程序性细胞死亡机制，其核心特征包括铁离子 (Fe^{2+}) 异常蓄积、脂质过氧化级联反应以及 GPX4 活性丧失^[8, 14]。最新研究揭示该死亡形式具有促炎特性，可通过增强 CD8^+ T 细胞的肿瘤杀伤功能发挥抗肿瘤效应^[15]。基于此，联合免疫疗法与铁死亡诱导剂的协同治疗方案展现出显著的肿瘤控制潜力^[16-18]。值得注意的是，新型铁基纳米载药系统通过精准调控铁代谢与氧化应激平衡，为铁死亡介导的抗肿瘤免疫治疗提供了创新性策略。Hu 团队创新性地构建了基于近红外激光调控的自供 H_2O_2 型 Janus Z@P-F 纳米马达体系，该体系通过自生热泳效应实现双重功能强化：一方面赋予纳米马达突破溶酶体逃逸的运动能力，另一方面显著提升肿瘤深部渗透效率（图 1A）^[19]。在近红外光辐照与酸性肿瘤微环境协同作用下， Z@P-F 可控释放的 Fe^{2+} 与内源性 H_2O_2 发生反应，持续生成高浓度 ROS 并耗竭储备的谷胱甘肽 (GSH)。这种双重作用机制通过破坏 SLC7A11-GSH-GPX4 抗氧化防御轴，特异性诱导 Fe^{2+} 介导的 SLC7A11/GPX4 蛋白复合体功能失活，最终实现肿瘤细胞铁死亡的高效激活与精准治疗。

鉴于镓离子 (Ga^{3+}) 与 Fe^{3+} 在离子半径、电子亲和性及电负性等理化性质上具有高度结构相似性，细胞难以通过离子通道精准识别二者差异^[20]。这种分子拟态特性使 Ga^{3+} 能够通过“特洛伊木马”机制竞争性取代 Fe^{3+} ，进而引发铁稳态代谢紊乱^[21]。基于该生物机制开发的镓制剂（如硝酸镓 $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ ）已获 FDA 批准用于治疗细菌感染相关疾病和恶性肿瘤相关高钙血症^[22]。然而，针对 Ga^{3+} 干扰肿瘤铁代谢通路的关键机制研究仍待深入探究，系统解析其通过铁剥夺效应抑制肿瘤生长的分子网络对于开发新型铁代谢靶向治疗策略具有重要价值。值得注意的是，镓介导的铁干扰效能与肿瘤细胞内不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 的动态平衡密切相关，二者在铁载体蛋白结合位点的竞争性互作可能为精准调控肿瘤铁代谢提供新的干预靶点^[23]。Zhang 研究团队设计了镓与 salen 配合物 (Ga-1)，其作为一种有效的阴离子转运体，可以影响 pH 梯度和改变膜通透性，导致线粒体功能障碍和亚铁从电子传递链 (ETC) 中释放（图 1B）^[24]。此外，Ga-1 还靶向位于内质网 (ER) 膜上的蛋白二硫异构酶 (PDIs)，

阻止抗氧化剂 GSH 系统的修复,从而促进铁死亡。最后, Ga-1 和膳食多不饱和脂肪酸(PUFAs)联合治疗,增强铁死亡过程中的脂质过氧化,在体外和体内均显示出协同治疗效果。进一步的, Lei 等人开发出具有肿瘤微环境响应特性的 GaSx 生物活性纳米点,对肿瘤细胞铁代谢网络形成干扰,引发多模式细胞死亡机制的协同作用,从而表现出显著的肿瘤生长抑制效果^[25]。

基于金属离子的铁死亡诱导策略为肿瘤免疫治疗开辟了创新研究方向。通过在肿瘤微环境中特异性释放金属离子 ($\text{Fe}^{2+}/\text{Ga}^{3+}$),通过 Fenton/Fenton-like 反应催化脂质过氧化物积累,精准触发肿瘤细胞铁死亡。这种“离子干扰-免疫激活”双效机制在多种荷瘤模型中展现出显著的远端效应和免疫记忆形成,为克服实体瘤免疫耐受提供了新范式。未来研究应聚焦于金属代谢通路的精准调控及响应型纳米递送系统的临床转化,推动肿瘤治疗从单一模式向多机制协同的智能诊疗体系发展。

2.2 铜死亡

铜 (Cu) 作为必需营养元素,其过渡金属信号通路调控包括癌症发生发展在内的多种基础生物功能^[26, 27]。值得注意的是,铜元素对免疫系统的关键作用使其成为抗肿瘤免疫治疗的重要研究对象^[28]。2022 年 Tsvetkov 团队首次报道“铜死亡”现象,揭示了一种全新且独特的铜依赖性细胞死亡机制:该过程特异性地依赖线粒体呼吸作用,铜离子可直接结合三羧酸 (TCA) 循环中的脂酰化底物,引发脂酰化蛋白异常聚集,进而导致铁硫簇蛋白缺失并产生蛋白毒性应激,最终诱发细胞死亡^[29]。最新研究表明,这种独立于细胞凋亡的新型死亡方式具有促炎特性,推测其机制可能源于蛋白毒性应激过程中多种肿瘤抗原的暴露,因而在增强抗肿瘤免疫应答方面展现出独特优势^[30]。

然而,铜死亡效应的实现受限于细胞内铜离子稳态调控机制,这凸显了新型铜载体开发的迫切性。目前临床研究的双硫仑、埃斯氯莫尔等小分子铜离子载体虽能增强铜毒性,但存在靶向性不足和肿瘤组织滞留性差等固有缺陷^[12, 31]。值得注意的是,基于纳米技术的递送系统凭借其尺寸优势,可通过增强渗透与滞留 (EPR) 效应实现铜离子的肿瘤特异性蓄积,为解决这一治疗瓶颈提供了新思路。基于铜取代锌铝基层状双氢氧化物 (ZnAl-LDH) 的三元纳米平台 (简称 ZCANSs) 通过特异性消耗肿瘤微环境中过表达的 GSH,触发级联反应:释放的 Cu^{2+} 可诱导脂酰化蛋白异常寡聚化,从而激活铜死亡通路 (图 2A)^[32]。值得注意的是,在超声 (US) 刺激下, ZCANSs 可同时启动声动力治疗 (SDT) 与铜死亡机制,二者产生的协同效应显著增强抗肿瘤效果。这种多机制协同的治疗策略,不仅拓展了纳米医学的应用边界,更凸显了该体系在肿瘤精准治疗中的重要临床应用价值。

然而,肿瘤细胞通过特殊的铜转运与稳态调控机制维持胞质内低铜稳态,从而抵抗铜诱导的细胞死亡^[33]。其中,铜转运 ATP 酶 (ATP7A) 发挥双重调控作用:一方面通过主动外排机制将过量铜离子转运至细胞外环境;另一方面通过调控赖氨酸氧化酶 (LOX) 活性促进细胞外基质重塑,进而驱动肿瘤侵袭转移^[34]。Guan 等人基于此开发了多功能 Cu_9S_8 纳米平台 (CAPSH)^[35],该体系通过时空精准递送实现三重协同效应:1) 释放的铜离子直接触发铜死亡;2) siRNA 靶向沉默 ATP7A 基因,阻断铜外排通路并抑制 LOX 介导的转移过程;3) 热敏自由基引发剂 AIPH 增强氧化应激 (图 2B)^[35]。这种铜稳态破坏策略不仅显著抑制原发

灶生长，还能通过激活抗肿瘤免疫应答抑制远端转移，为癌症治疗提供了新型多模态协同治疗方案。然而，过量的铜离子可能会对正常组织和器官产生毒性作用，如导致肝脏、肾脏损伤等。因此，如何精确调控铜离子的递送剂量和部位，减少对正常组织的副作用，是亟待解决的问题。此外，不同患者的肿瘤细胞对铜死亡的敏感性可能存在差异，这与肿瘤的遗传背景、代谢状态等因素有关。需要进一步研究影响肿瘤细胞铜死亡敏感性的因素，筛选出适合接受铜死亡诱导治疗的患者。

2.3 细胞焦亡

细胞焦亡 (Pyroptosis) 是近年来被发现并证实的一种新型程序性细胞死亡模式，其显著特征在于强烈的炎症级联反应^[36, 37]。与经典的细胞凋亡存在本质差异，该死亡方式的核心机制在于 Gasdermin 蛋白家族成员形成质膜孔道，最终引发细胞膜破裂及内容物释放的细胞程序性死亡过程。这种死亡是免疫系统中重要的防御机制，可以清除病原体感染的细胞，并引发炎症反应，在机体防御病原体入侵、感染性疾病、神经系统相关疾病、动脉粥样硬化性疾病以及肿瘤的发生发展中扮演着重要角色^[38, 39]。

纳米药物产生的生物活性离子参与各种生物过程，如维持渗透压和 pH 平衡、激活信号级联、影响酶功能和靶向生物分子。人体细胞中钙 (Ca^{2+})、钾 (K^+)、氯 (Cl^-) 和钠 (Na^+) 离子的平衡被精准控制以维持离子稳态。这些物质在细胞内的异常分布/积聚可破坏正常的身体功能，导致不可逆的损伤，并引发产生有毒成分的生化反应，最终导致各种形式的程序性细胞死亡^[40, 41]。值得注意的是， Zn^{2+} 稳态失衡已被证实具有特殊的病理意义。当锌转运体功能异常导致胞内 Zn^{2+} 浓度超过生理阈值 ($>500 \text{ nM}$) 时，将引发以下线粒体相关损伤：线粒体膜电位去极化、ATP 合成量下降、促炎小体 NLRP3 异常激活。这种锌超载诱导的代谢-炎症恶性循环最终导致不可逆的细胞损伤，并通过 caspase 依赖性途径引发细胞死亡^[42]。例如，Wu 等人设计了一种生物相容性二维层状多金属材料 (R@AZOH)，其 pH 响应特性可精准触发 Zn^{2+} 释放，诱导肿瘤细胞线粒体锌超载 (图 3A)^[43]。该过程通过激活 NLRP3 炎症小体，显著增强 caspase-1/GSDMD 信号通路介导的细胞焦亡。焦亡过程中大量释放的 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子及损伤相关分子模式 (DAMPs)，不仅暴露出肿瘤相关抗原 (TAAs)，更与 TLR7/8 激动剂 R848 产生协同作用：R848 通过激活 TLR 信号通路促进树突细胞成熟和 T 细胞浸润，同时焦亡发生过程中释放的 DAMPs 可增强 TLR 配体识别效率，二者共同重塑免疫抑制性 TME。该研究揭示了金属离子诱导焦亡与 TLR 激动剂的时空协同机制，为开发兼具快速响应 (焦亡介导的初期免疫激活) 和长效维持 (TLR 介导的免疫记忆) 特性的抗肿瘤策略提供了理论依据。

与 Zn^{2+} 相似， Co^{2+} 同样表现出浓度依赖性的细胞焦亡诱导特性。值得注意的是， Co^{2+} 通过特异性诱导线粒体结构损伤引发 mtDNA 释放，进而选择性增强 cGAS-STING 信号通路的活化^[44]。基于此机制研发的智能自催化焦亡引发剂——氟化钴 (CoF_2) 纳米催化剂，通过双重释放 Co^{2+} 和 ROS，有效触发肿瘤细胞内 caspase-1/GSDMD 依赖的焦亡级联反应 (图 3B)^[45]。该纳米催化体系展现出独特的双模态功能：一方面作为焦亡诱导剂促进 mtDNA 外流，另一方面通过特异性识别 mtDNA 转化为高效 STING 激动剂，显著放大 cGAS-STING 通路激

活效应。这种级联生物效应不仅重塑免疫抑制性肿瘤微环境，更通过激活系统性抗肿瘤免疫应答，实现原发灶生长的显著抑制。特别值得关注的是，该策略显著增强了免疫检查点抑制剂对远端转移瘤的治疗效果，为肿瘤联合免疫治疗提供了创新性解决方案。

金属离子通过调控细胞信号通路诱导癌细胞焦亡已成为肿瘤治疗研究的热点方向^[46]。除 Zn^{2+} 和 Co^{2+} 外，其他金属离子，如 Ca^{2+} 、 VO_3^{2-} 、 Sb^{3+} 、 Na^+ 等，也可以激活 NLRP3 炎症小体并促进 caspase 的切割活化，进而引发 Gasdermin 蛋白孔道形成，导致细胞膜穿孔及炎性因子的释放^[47]。但最近的研究发现在某些情况下，Gasdermin 蛋白可能通过其他方式激活，或者存在其他蛋白介导类似的孔洞形成^[44, 48, 49]。另外，可能有些病原体可以直接引发膜损伤，绕过 Gasdermin 的剪切步骤^[50]。因此，金属离子可能存在其他非典型途径诱导癌细胞焦亡发生，需要进一步研究。蛋白质棕榈酰化修饰是一种可逆的翻译后修饰过程，它是指在棕榈酰转移酶的催化下，将棕榈酸基团共价连接到蛋白质的半胱氨酸残基上。这种修饰能够改变蛋白质的疏水性，影响其在细胞膜上的定位、稳定性、与其他分子的相互作用以及蛋白质的活性等。在细胞焦亡过程中，蛋白质棕榈酰化修饰可能会作用于成孔蛋白或相关调控蛋白，影响它们的膜结合能力和孔道形成效率，从而加速细胞焦亡进程。基于蛋白质棕榈酰化修饰与细胞焦亡的关系，金属离子有望调节修饰酶活性，从而干预细胞焦亡过程。

2.4 泛凋亡

泛凋亡 (PANoptosis) 作为细胞死亡调控领域的新兴概念，为创新免疫治疗策略提供了重要理论依据^[51, 52]。该机制通过激活 caspases 家族蛋白酶和受体相互作用蛋白激酶 (RIPKs) 信号通路。受泛凋亡体分子复合体精密调控，整合了焦亡、凋亡和坏死性凋亡的关键分子特征，形成独特的炎症调节性细胞死亡模式^[53, 54]。其通过双重作用机制——破坏肿瘤细胞物理屏障并触发 DAMPs 的持续性释放，可能协同增强抗原呈递效率与共刺激信号，从而诱导强效且持久的抗肿瘤免疫应答^[55, 56]。当前泛凋亡研究仍处于机制探索的初期阶段，目前已知的有效诱导剂主要集中于特定类型的外源性病原体、内源性 DAMPs、病原相关分子模式 (PAMPs)、特定细胞因子及部分广谱化疗药物^[57]。这一现状凸显了系统性开发靶向诱导策略的紧迫性。这种局限性凸显了开发靶向性诱导策略的迫切需求。因此，有必要探索和开发有效的诱导泛凋亡的策略，有望突破肿瘤微环境免疫抑制屏障，为建立“细胞死亡调控-免疫激活”协同治疗范式奠定理论基础。

Hou 等人探索发现 Cu^{2+} 和 Zn^{2+} 的结合在特定条件下具有触发泛凋亡的能力。受此启发，开发了脒化透明质酸 (HHA) 修饰的 Zn-CuO_2 (HZCO) 纳米颗粒，并探索了它们作为增强免疫治疗的泛凋亡诱导剂的潜力 (图 4)^[58]。与单独 Cu^{2+} 或 Zn^{2+} 诱导的细胞凋亡或焦亡不同，HZCO 成功地触发了人黑素瘤缺乏因子 2 (AIM2)-泛凋亡体复合物的形成，导致泛凋亡的激活。值得注意的是，HZCO 诱导的泛凋亡不仅展现显著肿瘤抑制效果，更通过释放 DAMPs 激活系统性抗肿瘤免疫应答。进一步受金属离子协同机制启发，研究团队创新性地将临床药物伊利司莫 (ES) 与 Zn^{2+} 联用。 Zn^{2+} 的引入显著增强 ES 介导的泛凋亡效应，使药物抗肿瘤活性与免疫激活能力产生协同提升，展现出转化医学潜力。本研究不仅证实营养金属离子在泛凋亡调控中的关键作用，更为新型免疫联合治疗策略的开发提供了分子机制层面的理论支

撑和技术路径参考。随着对金属离子诱导泛凋亡机制的深入研究,有望开发出更加精准的治疗策略。通过检测肿瘤细胞的分子特征和金属离子相关标志物,为患者制定个性化的治疗方案,提高治疗的有效性和安全性。

虽然已经对铜死亡、铁死亡、细胞焦亡和泛凋亡的基本分子通路有了一定了解,但仍有许多细节需要进一步挖掘。例如,金属离子在细胞内的具体作用靶点和信号传导网络还不完全清楚。深入研究这些机制有助于揭示肿瘤细胞对不同死亡方式的敏感性差异,为个性化治疗提供理论依据。此外,细胞死亡方式与免疫细胞的相互作用机制尚待深入研究。不同的细胞死亡形式可能会释放不同的危险信号分子,招募和激活不同类型的免疫细胞。了解这些相互作用有助于优化治疗方案,增强免疫治疗效果。

2.6 其他死亡形式

2.6.1 副凋亡

副凋亡 (Paraptosis) 是一种非典型的程序性细胞死亡方式,与常见的细胞凋亡不同,其形态特征和分子机制均有显著差异^[59]。近年来,副凋亡在肿瘤治疗中的潜在作用受到关注,尤其在克服肿瘤细胞耐药性方面展现出独特价值。副凋亡典型形态特征包括线粒体和内质网的肿胀导致细胞质出现大量空泡;细胞核形态完整,但细胞膜完整性逐渐丧失,无凋亡小体形成。副凋亡不依赖于经典的 caspase 酶通路,没有凋亡小体形成和染色质浓缩,不受 caspase 或自噬抑制剂的影响。因此,该过程会导致炎症物质的释放,从而刺激免疫细胞并增强免疫反应。虽然尚不完全清楚副凋亡的确切触发机制,但其发生通常与线粒体和内质网 (ER) 应激有关。

金属离子干扰策略可以准确调节细胞命运。细胞中离子分布和浓度的紊乱会影响蛋白质和酶的组成、催化反应和信号通路的激活,从而对细胞造成不可逆的物理损伤,精准调控细胞死亡,具有高效、无耐药性等优点^[60, 61]。基于此,Chen 等人发展 ZnNi(OH)₄ 纳米片 (NSs) 作为离子载体,用于诱导副凋亡-细胞焦亡以改善免疫微环境 (图 5A)^[62]。酸敏性 ZnNi(OH)₄ 响应肿瘤的弱酸性微环境释放 Ni²⁺ 和 Zn²⁺, 释放的 Ni²⁺ 可通过诱导副凋亡和抑制自噬来缓解焦亡抑制状态。与此同时, Ni²⁺ 也能够通过竞争性置换胞内存储的 Zn²⁺ 的释放,以进一步增强锌过载介导的焦亡。焦亡相关的氧化应激和内质网应激能够反向增强 Ni²⁺ 介导的副凋亡,进而可在焦亡和副凋亡之间形成一个正反馈回路。该研究提出了一种重塑肿瘤微环境的有效策略,并揭示了副凋亡和细胞焦亡在提高免疫治疗效果方面的潜在协同作用。

2.6.2 双硫死亡

双硫死亡 (Disulfidptosis) 是近年来提出的一种新型细胞死亡机制,其核心特征是细胞内二硫键 (-S-S-) 的异常积累导致蛋白质结构和功能紊乱,最终引发细胞死亡^[62]。在双硫死亡中, NADPH 的消耗增加了过表达 SLC7A11 的癌细胞中的胱氨酸,最终导致细胞内二硫化物分子的积累和细胞死亡。NADPH 的消耗和二硫化物的积累导致二硫化物应激,然后这种应激激活一些信号通路,导致肌动蛋白细胞骨架中异常的二硫键和二硫化物中毒^[63]。当细胞处于葡萄糖饥饿状态时, NADPH 的合成减少。SLC7A11 的高表达导致 NADPH 耗尽, NADH⁺

增加。由于 NADPH 的降低, 胱氨酸不能分解为半胱氨酸。过量的胱氨酸含量最终导致二硫化物胁迫^[64]。双硫死亡为肿瘤治疗提供了新视角, 尤其在靶向代谢脆弱性和克服耐药性方面潜力显著。

基于此, Jin 等人开发了一种负载葡萄糖氧化酶 (GOx) 和丁硫氨酸亚砷胺 (BSO) 的铜基纳米诱导剂 (CGBH NNs), 并进一步用透明质酸 (HA) 包被 (图 5B)^[65]。CGBH NNs 旨在破坏细胞内代谢和氧化还原体内平衡, 诱导肿瘤细胞双硫死亡增强的免疫原性死亡。在 TME 内, CGBH NNs 分解释放 Cu^{2+} 可以发挥谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 模拟活性消耗 GSH, 特异性转化为 Cu^+ 。同时, 释放的 GOx 可以消耗细胞内的葡萄糖并产生大量的 H_2O_2 , Cu^+ 的类过氧化物酶 (POD) 活性将 H_2O_2 催化成 OH, 进一步导致 NADPH 的耗竭和胱氨酸的积累, 导致肿瘤细胞发生双硫死亡。与谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ -GCS) 抑制剂 BSO 联合使用, 合成 GSH 的底物和关键酶被严重阻断, 细胞内 GSH 被大量消耗。因此, 细胞内氧化还原和代谢稳态被严重破坏, 进一步导致急性焦亡。这两种细胞死亡模式的结合可以促进 DAMPs 和炎性细胞因子的释放, 重新编程免疫抑制 TME 并增强免疫细胞浸润, 最终诱导强大的免疫反应。

2.6.3 坏死性凋亡

坏死性凋亡 (necroptosis) 综合了凋亡和坏死的特点, 可以观察到细胞器肿胀、细胞膜破裂, 细胞质和细胞核的分解等形态学变化, 是一种受到调控的细胞坏死过程, 又被称为程序性坏死^[66]。坏死性凋亡是由肿瘤坏死因子家族细胞因子等刺激触发的一种细胞死亡形式, 它们通过 RIPK1-RIPK3-MLKL 通路诱导坏死细胞死亡^[67, 68]。此外, 坏死性凋亡也被细胞外渗透应激激活。与先前发现的坏死性凋亡诱导剂不同, 渗透压波动通过 Na^+/H^+ 交换体 SLC9A1 调控胞内 pH 变化, 直接激活 RIPK3 激酶活性, 从而刺激坏死性凋亡 (图 5C)^[69]。在免疫调控层面, 坏死性凋亡释放的 DAMPs (如 HMGB1、ATP) 可激活树突状细胞, 增强 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。然而, 坏死性凋亡可能促进肿瘤相关炎症, 增强免疫应答; 但也可能通过慢性炎症促进肿瘤进展。这种动态平衡提示, 基于坏死性凋亡的肿瘤治疗策略需建立精准的时空调控体系, 例如开发微环境响应型药物递送系统或联合免疫检查点阻断疗法, 以期实现免疫治疗与抗炎干预的协同优化。尽管坏死性凋亡在肿瘤治疗中具有重要的研究价值, 但肿瘤细胞可以通过诱导坏死性凋亡释放 IL-1 α , 从而介导免疫抑制反应, 逃避免疫系统的攻击。IL-1 α 可以促进肿瘤微环境中的免疫抑制细胞的募集和活化, 抑制肿瘤特异性 T 细胞的功能, 同时还可以促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞的转移。因此, 利用金属离子诱导肿瘤细胞坏死性凋亡的同时, 还面临着许多挑战。基于 IL-1 α 在坏死性凋亡介导的免疫抑制反应中的关键作用, 开发针对 IL-1 α 的治疗方法具有潜在的临床应用价值。

金属离子独特的生物学特性使其能够通过多种机制诱导肿瘤细胞死亡。这些非凋亡性死亡方式能够绕过肿瘤细胞的凋亡抵抗机制, 为治疗难治性肿瘤提供了可能。随着研究的深入, 有望将金属离子诱导死亡与免疫治疗相结合, 形成一种更高效、更具针对性的肿瘤治疗方案, 为癌症患者带来更好的生存希望。虽然目前仍面临一些挑战, 但随着多学科研究的不断深入和技术的不断进步, 相信该领域将取得重要突破, 为癌症患者带来新的希望。

3. 总结与展望

金属离子在生物体内扮演着多种角色,包括作为酶的辅助因子、参与细胞信号传导等。因此,金属基药物开发正成为肿瘤治疗领域的重要方向。通过调控免疫微环境实现精准免疫激活,增强放疗化疗疗效,进而构建多模态协同治疗体系,这为突破传统疗法的局限性提供了创新性解决方案。本文系统阐述了金属离子通过调控细胞多种死亡形式的分子机制,及其介导的抗肿瘤免疫应答的协同机制。这种基于死亡模式调控与免疫微环境重塑的双轨策略,不仅深化了金属离子在肿瘤生物学中的作用认知,更为开发免疫原性死亡诱导剂与免疫检查点阻断的多模态协同治疗方案提供了理论框架,现已成为癌症免疫治疗领域具有突破性的研究方向。

目前虽然对金属离子纳米药物诱导肿瘤细胞死亡的主要途径有了一定认识,但在分子水平上的细节还需进一步挖掘。例如,深入研究金属离子与细胞内各种生物分子(如蛋白质、核酸、脂质等)的相互作用过程,确定其精确的结合位点和作用方式。除了已知的铁死亡、铜死亡、细胞焦亡等途径外,继续寻找金属离子纳米药物可能诱导的新的细胞死亡方式。随着研究技术的不断进步,如单细胞测序、蛋白质组学等,有望发现一些尚未被揭示的细胞死亡机制,为肿瘤治疗提供新的靶点和策略。细胞死亡途径之间并非孤立存在,而是存在着复杂的交叉对话和相互调节。了解金属离子纳米药物如何影响这些途径之间的平衡和协同作用,有助于更精准地调控肿瘤细胞死亡,提高治疗效果。

金属离子除了直接诱导肿瘤细胞死亡外,还可调节免疫细胞表型及功能实现免疫治疗。例如, Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 对于T细胞的功能至关重要。它们参与T细胞受体(TCR)信号转导过程,影响T细胞的活化和增殖。Han等人构建了一种层状双氢氧化物包覆镁($Zn-LDH@Mg$)植入物,作为交变磁场(AMF)激活的焦亡诱导剂^[42]。 Mg^{2+} 和焦亡可协同活化T细胞(尤其是 $CD8^+$ T细胞),增强免疫支持细胞的浸润。这一创新策略不仅能显著抑制原发肿瘤的增殖,还能刺激免疫反应,进一步增强免疫检查点抑制剂的疗效,阻止远端肿瘤的进展。而 Mn^{2+} 可以直接与STING蛋白结合,使其从非活性状态转变为活性状态,进而启动后续的信号级联反应。STING信号通路的激活会促进DC细胞的成熟,释放大量的细胞因子,发挥抗肿瘤功能。Yang等人合成Mn基药物用于激活STING通路促进DC细胞成熟,同时 H_2 的释放通过调控糖酵解以抑制TREX2的表达进一步增强cGAS-STING通路的激活,从而显著增效肿瘤治疗疗效^[70]。因此,金属离子可能通过独特的信号通路调节免疫细胞的功能。深入研究这些通路,有望发现新的免疫调节靶点和信号分子,为开发新型免疫治疗策略奠定基础。基于金属离子对免疫细胞的调节作用,可以开发新的治疗手段。例如,通过调节体内金属离子的浓度或利用金属离子的螯合剂来干预免疫细胞的功能,治疗免疫相关疾病。在肿瘤治疗中,可以利用金属离子调节免疫细胞的抗肿瘤活性,增强免疫治疗的效果。

尽管金属离子具有多种生物效应,但最终的应用方向是合理设计具有高效低毒的生物活性金属纳米药物,以增强金属基免疫调节效应并实现高效肿瘤治疗。为了应对这一快速发展和深度交叉的领域,应优化生物活性金属基纳米药物的合成路线与表面功能化修饰,以精准调控其在体内的药代动力学行为及生物活性。特别是对于基于恒定金属元素的纳米药物,需充分考虑其氧化还原响应特性,建立金属离子释放的动态平衡机制。此外,应着重解析金属

离子在生物分子网络中的信号串扰机制——尤其是营养性过渡金属元素（如 Fe、Cu、Mn、Zn 等）兼具的催化活性与免疫调控功能。值得关注的是，除常规金属体系外，稀土金属离子及金属阴离子的免疫调节机制亟待系统解析，以确保生物活性金属基纳米药物的合理设计与潜在应用。

参考文献

- [1] Kelly, P. N., The cancer immunotherapy revolution. *Science* **2018**, 359 (6382), 1344-1345.
- [2] Wu, Y.; Zhuang, J.; Qu, Z.; Yang, X.; Han, S., Advances in immunotyping of colorectal cancer. *Frontiers in Immunology* **2023**, 14, 1259461.
- [3] Galluzzi, L.; Aryankalayil, M. J.; Coleman, C. N.; Formenti, S. C., Emerging evidence for adapting radiotherapy to immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* **2023**, 20 (8), 543-557.
- [4] Tang, D.; Kang, R.; Berghe, T. V.; Vandenabeele, P.; Kroemer, G., The molecular machinery of regulated cell death. *Cell research* **2019**, 29 (5), 347-364.
- [5] Liu, Q.; Li, J.; Zheng, H.; Yang, S.; Hua, Y.; Huang, N.; Kleeff, J.; Liao, Q.; Wu, W., Adoptive cellular immunotherapy for solid neoplasms beyond CAR-T. *Molecular Cancer* **2023**, 22 (1), 28.
- [6] Wu Y, Kuang D M, Zheng L M. New mechanisms and clinical significance of the modulation of tumor immune environments (in Chinese). *Sci China Life Sci* **2024**, 54 (9) 1595-1602 [吴艳, 邝栋明, 郑利民, 肿瘤组织免疫微环境塑造的新机制与临床意义, 中国科学:生命科学 54(09) (2024) 1595-1602].
- [7] Ge, E. J.; Bush, A. I.; Casini, A.; Cobine, P. A.; Cross, J. R.; DeNicola, G. M.; Dou, Q. P.; Franz, K. J.; Gohil, V. M.; Gupta, S., Connecting copper and cancer: from transition metal signalling to metalloplasia. *Nature Reviews Cancer* **2022**, 22 (2), 102-113.
- [8] Dixon, S. J.; Lemberg, K. M.; Lamprecht, M. R.; Skouta, R.; Zaitsev, E. M.; Gleason, C. E.; Patel, D. N.; Bauer, A. J.; Cantley, A. M.; Yang, W. S., Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *cell* **2012**, 149 (5), 1060-1072.
- [9] Tsvetkov, P.; Coy, S.; Petrova, B.; Dreishpoon, M.; Verma, A.; Abdusamad, M.; Rossen, J.; Joesch-Cohen, L.; Humeidi, R.; Spangler, R. D., Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science* **2022**, 375 (6586), 1254-1261.
- [10] Krysko, D. V.; Garg, A. D.; Kaczmarek, A.; Krysko, O.; Agostinis, P.; Vandenabeele, P., Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy. *Nature reviews cancer* **2012**, 12 (12), 860-875.
- [11] Lv, M.; Chen, M.; Zhang, R.; Zhang, W.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wei, X.; Guan, Y.; Liu, J.; Feng, K., Manganese is critical for antitumor immune responses via cGAS-STING and improves the efficacy of clinical immunotherapy. *Cell research* **2020**, 30 (11), 966-979.
- [12] Liu, C.; Guo, L.; Wang, Y.; Zhang, J.; Fu, C., Delivering metal ions by nanomaterials: Turning metal ions into drug-like cancer theranostic agents. *Coordination Chemistry Reviews* **2023**, 494, 215332.
- [13] Goldberg, M. S., Improving cancer immunotherapy through nanotechnology. *Nature Reviews Cancer* **2019**, 19 (10), 587-602.
- [14] Wang F D. Ferrology: a charming boundless iron-centric science (in Chinese). *Sci China Life Sci* **2023**, 53 (10) 1331-1344 [王福倌, 铁科学(Ferrology):充满魅力的新型交叉学科. 中国科学:生命科学 **2023**, 53 (10), 1331-1344].
- [15] Wang, W.; Green, M.; Choi, J. E.; Gijón, M.; Kennedy, P. D.; Johnson, J. K.; Liao, P.; Lang, X.; Kryczek, I.; Sell, A., CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* **2019**, 569 (7755), 270-274.

- [16] Chen, X.; Kang, R.; Kroemer, G.; Tang, D., Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nature reviews Clinical oncology* **2021**, *18* (5), 280-296.
- [17] Lei, G.; Zhuang, L.; Gan, B., Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer. *Nature Reviews Cancer* **2022**, *22* (7), 381-396.
- [18] Yin L X, Ma Y H, Zhang H Y, Wang Q Y, Zeng G Z, Yin J L. Mechanism of ferroptosis induced via hinokitiol iron chelate in breast cancer cells (in Chinese). *Sci China Life Sci* **2023**, *53* (11), 1673-1684 [尹力玄; 马燕华; 张红阳; 王淇聿; 庞玉燕; 曾广智; 尹俊林, 桉木醇铁螯合物诱导乳腺癌细胞铁死亡机理研究. *中国科学:生命科学* **2023**, *53* (11), 1673-1684].
- [19] Hu, Z.; Tan, H.; Ye, Y.; Xu, W.; Gao, J.; Liu, L.; Zhang, L.; Jiang, J.; Tian, H.; Peng, F., NIR-Actuated Ferroptosis Nanomotor for Enhanced Tumor Penetration and Therapy. *Advanced Materials* **2024**, *36* (49), 2412227.
- [20] Truong, V. K.; Hayles, A.; Bright, R.; Luu, T. Q.; Dickey, M. D.; Kalantar-Zadeh, K.; Vasilev, K., Gallium liquid metal: nanotoolbox for antimicrobial applications. *ACS nano* **2023**, *17* (15), 14406-14423.
- [21] Party, B. S. f. A. C. W.; Denning, D., Management of deep Candida infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive care medicine* **1994**, *20* (7), 522-528.
- [22] Holbein, B. E.; Ang, M. T. C.; Allan, D. S.; Chen, W.; Lehmann, C., Iron-withdrawing anti-infectives for new host-directed therapies based on iron dependence, the Achilles' heel of antibiotic-resistant microbes. *Environmental Chemistry Letters* **2021**, *19* (4), 2789-2808.
- [23] Nyholm, S.; Mann, G.; Johansson, A.; Bergeron, R.; Gräslund, A.; Thelander, L., Role of ribonucleotide reductase in inhibition of mammalian cell growth by potent iron chelators. *Journal of Biological Chemistry* **1993**, *268* (35), 26200-26205.
- [24] Peng, X. X.; Zhang, H.; Zhang, R.; Li, Z. H.; Yang, Z. S.; Zhang, J.; Gao, S.; Zhang, J. L., Gallium triggers ferroptosis through a synergistic mechanism. *Angewandte Chemie International Edition* **2023**, *62* (36), e202307838.
- [25] Lei, H.; Hou, G.; Liu, L.; Pei, Z.; Chen, Y.; Lu, Y.; Yang, N.; Sun, S.; Cheng, L., A Two-Pronged Nanostrategy of Iron Metabolism Disruption to Synergize Tumor Therapy by Triggering the Paraptosis-Apoptosis Hybrid Pathway. *ACS nano* **2024**, *18* (33), 22257-22274.
- [26] Yang, Y.; Li, M.; Chen, G.; Liu, S.; Guo, H.; Dong, X.; Wang, K.; Geng, H.; Jiang, J.; Li, X., Dissecting copper biology and cancer treatment: 'Activating Cuproptosis or suppressing Cuproplasia'. *Coordination Chemistry Reviews* **2023**, *495*, 215395.
- [27] Xie, J.; Yang, Y.; Gao, Y.; He, J., Cuproptosis: mechanisms and links with cancers. *Molecular cancer* **2023**, *22* (1), 46.
- [28] Tang, D.; Kroemer, G.; Kang, R., Targeting cuproplasia and cuproptosis in cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* **2024**, *21* (5), 370-388.
- [29] Wang, W.; Mo, W.; Hang, Z.; Huang, Y.; Yi, H.; Sun, Z.; Lei, A., Cuproptosis: harnessing transition metal for cancer therapy. *ACS nano* **2023**, *17* (20), 19581-19599.
- [30] Xie, W.; Guo, Z.; Zhao, L.; Wei, Y., The copper age in cancer treatment: from copper metabolism to cuproptosis. *Progress in Materials Science* **2023**, *138*, 101145.
- [31] Hadian, K.; Stockwell, B. R., The therapeutic potential of targeting regulated non-apoptotic cell death. *Nature Reviews Drug Discovery* **2023**, *22* (9), 723-742.
- [32] Tang, W.; Wu, J.; Wang, L.; Wei, K.; Pei, Z.; Gong, F.; Chen, L.; Han, Z.; Yang, Y.; Dai, Y., Bioactive layered double hydroxides for synergistic sonodynamic/cuproptosis anticancer therapy with elicitation of the immune response. *ACS nano* **2024**, *18* (15), 10495-10508.
- [33] Xue, Q.; Kang, R.; Klionsky, D. J.; Tang, D.; Liu, J.; Chen, X., Copper metabolism in cell death and

autophagy. *Autophagy* **2023**, *19* (8), 2175-2195.

[34] Shanbhag, V.; Jasmer-McDonald, K.; Zhu, S.; Martin, A. L.; Gudekar, N.; Khan, A.; Ladomersky, E.; Singh, K.; Weisman, G. A.; Petris, M. J., ATP7A delivers copper to the lysyl oxidase family of enzymes and promotes tumorigenesis and metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2019**, *116* (14), 6836-6841.

[35] Guan, M.; Cheng, K.; Xie, X.-T.; Li, Y.; Ma, M.-W.; Zhang, B.; Chen, S.; Chen, W.; Liu, B.; Fan, J.-X., Regulating copper homeostasis of tumor cells to promote cuproptosis for enhancing breast cancer immunotherapy. *Nature Communications* **2024**, *15* (1), 10060.

[36] T. Gong, T.; Yang, Y.; Jin, T.; Jiang, W.; Zhou, R., Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends in immunology* **2018**, *39* (5), 393-406.

[37] Sun, S.; Huang, X.; Yang, N.; Lei, H.; Pei, Z.; Han, Z.; Liu, L.; Gong, F.; Yu, Q.; Li, J., Fluorinated Titanium Oxide (TiO_{2-x}F_x) Nanospindles as Ultrasound-Triggered Pyroptosis Inducers to Boost Sonodynamic Immunotherapy. *ACS Nano* **2024**, *18* (30), 19756-19770.

[38] Chen, B.; Yan, Y.; Yang, Y.; Cao, G.; Wang, X.; Wang, Y.; Wan, F.; Yin, Q.; Wang, Z.; Li, Y., A pyroptosis nanotuner for cancer therapy. *Nature Nanotechnology* **2022**, *17* (7), 788-798.

[39] Wang, B.; Zhang, L.; Dai, T.; Qin, Z.; Lu, H.; Zhang, L.; Zhou, F., Liquid-liquid phase separation in human health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy* **2021**, *6* (1), 290.

[40] Tan, J.; Fan, W.; Liu, T.; Zhu, B.; Liu, Y.; Wang, S.; Wu, J.; Liu, J.; Zou, F.; Wei, J., TREM2+ macrophages suppress CD8+ T-cell infiltration after transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **2023**, *79* (1), 126-140.

[41] Pei, Z.; Li, L.; Yang, N.; Sun, S.; Jiang, N.; Cheng, L., Bioactive metal-based nanomedicines for boosting anti-tumor immunity: Advance, challenge, and perspective. *Coordination Chemistry Reviews* **2024**, *517*, 215969.

[42] Han, X.; Sun, S.; Yang, N.; Han, Z.; Pei, Z.; Yu, Q.; Nie, J.; Wang, L.; Liu, A.; Meng, X., Nano-Engineered Magnesium Implants for Magnetothermal Enhanced Pyroptosis to Boost Immunotherapy. *Advanced Functional Materials* **2024**, *34* (46), 2405836.

[43] Wu, J.; Liu, Z.; Wang, L.; Pei, Z.; Han, Z.; Cui, X.; Pan, X.; Cao, J.; Huang, Y.; Sun, S., Hydrotalcites-Induced Pyroptosis Combined with Toll-Like Receptor Activation Elicited Dual Stimulation of Innate and Adaptive Immunity. *ACS nano* **2025**, *19* (8), 8070-8084.

[44] Miao, R.; Jiang, C.; Chang, W. Y.; Zhang, H.; An, J.; Ho, F.; Chen, P.; Zhang, H.; Junqueira, C.; Amgalan, D., Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer membranes accelerates and enhances pyroptosis. *Immunity* **2023**, *56* (11), 2523-2541. e8.

[45] Yu, Q.; Sun, S. M.; Yang, N. L.; Pei, Z. F.; Chen, Y. D.; Nie, J. H.; Lei, H. L.; Wang, L.; Gong, F.; Cheng, L., Self-Cascaded Pyroptosis-STING Initiators for Catalytic Metalloimmunotherapy. *Journal of the American Chemical Society* **2025**, *147* (4), 3161-3173.

[46] Wei, X.; Xie, F.; Zhou, X.; Wu, Y.; Yan, H.; Liu, T.; Huang, J.; Wang, F.; Zhou, F.; Zhang, L., Role of pyroptosis in inflammation and cancer. *Cellular & molecular immunology* **2022**, *19* (9), 971-992.

[47] Nie, J.; Yang, N.; Sun, S.; Wang, L.; Pei, Z.; Wu, J.; Yu, Q.; Han, Z.; Chen, Y.; Cheng, L., Antimony Component Schottky Nanoheterojunctions as Ultrasound - Heightened Pyroptosis Initiators for Sonocatalytic Immunotherapy. *Angewandte Chemie International Edition* **2025**, *64* (4), e202416426.

[48] Yu, P.; Zhang, X.; Liu, N.; Tang, L.; Peng, C.; Chen, X., Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal transduction and targeted therapy* **2021**, *6* (1), 128.

[49] Wei, Y.; Lan, B.; Zheng, T.; Yang, L.; Zhang, X.; Cheng, L.; Tuerhongjiang, G.; Yuan, Z.; Wu, Y., GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of

atherosclerosis. *Nature Communications* **2023**, *14* (1), 929.

[50] Tang L R, Huang S Q, Chen T T, Ou Y S Y. Strategies of pathogenic bacteria against host pyroptosis: the shield-spear debate (in Chinese). *Sci China Life Sci* **2024**, *54* (03), 459-468 [唐礼瑞; 黄诗晴; 陈涛涛; 欧阳松应, 病原菌作用于细胞焦亡的策略:盾-矛之争. *中国科学:生命科学* **2024**, *54* (03), 459-468].

[51] Oh, S.; Lee, J.; Oh, J.; Yu, G.; Ryu, H.; Kim, D.; Lee, S., Integrated NLRP3, AIM2, NLRC4, Pyrin inflammasome activation and assembly drive PANoptosis. *Cellular & Molecular Immunology* **2023**, *20* (12), 1513-1526.

[52] Wong, L.-Y. R.; Perlman, S., A confusion of pathways: Discerning cell death mechanisms in SARS-CoV-2 infection. *Science immunology* **2024**, *9* (97), eadp8170.

[53] Henkel, F. D.; O'Neill, L. A., NLRP12 drives PANoptosis in response to heme. *Trends in Immunology* **2023**, S1471-4906 (23) 00132.

[54] Sundaram, B.; Pandian, N.; Kim, H. J.; Abdelaal, H. M.; Mall, R.; Indari, O.; Sarkar, R.; Tweedell, R. E.; Alonzo, E. Q.; Klein, J., NLRC5 senses NAD⁺ depletion, forming a PANoptosome and driving PANoptosis and inflammation. *Cell* **2024**, *187* (15), 4061-4077. e17.

[55] Lin, J.-F.; Hu, P.-S.; Wang, Y.-Y.; Tan, Y.-T.; Yu, K.; Liao, K.; Wu, Q.-N.; Li, T.; Meng, Q.; Lin, J.-Z., Phosphorylated NFS1 weakens oxaliplatin-based chemosensitivity of colorectal cancer by preventing PANoptosis. *Signal transduction and targeted therapy* **2022**, *7* (1), 54.

[56] Xiong, Y., The emerging role of PANoptosis in cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2023**, *168*, 115696.

[57] Wang, L.; Zhu, Y.; Zhang, L.; Guo, L.; Wang, X.; Pan, Z.; Jiang, X.; Wu, F.; He, G., Mechanisms of PANoptosis and relevant small-molecule compounds for fighting diseases. *Cell Death & Disease* **2023**, *14* (12), 851.

[58] Hou, G.; Chen, Y.; Lei, H.; Lu, Y.; Liu, L.; Han, Z.; Sun, S.; Li, J.; Cheng, L., Bimetallic peroxide nanoparticles induce PANoptosis by disrupting ion homeostasis for enhanced immunotherapy. *Science Advances* **2024**, *10* (45), eadp7160.

[59] Xu, C.-c.; Lin, Y.-f.; Huang, M.-y.; Zhang, X.-l.; Wang, P.; Huang, M.-q.; Lu, J.-j., Paraptosis: A non-classical paradigm of cell death for cancer therapy. *Acta Pharmacologica Sinica* **2024**, *45* (2), 223-237.

[60] Chen, B.; Yu, P.; Chan, W. N.; Xie, F.; Zhang, Y.; Liang, L.; Leung, K. T.; Lo, K. W.; Yu, J.; Tse, G. M., Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets. *Signal transduction and targeted therapy* **2024**, *9* (1), 6.

[61] Wang, Y.; Wang, X.; Zhang, X.; Zhang, B.; Meng, X.; Qian, D.; Xu, Y.; Yu, L.; Yan, X.; He, Z., Inflammation and acinar cell dual-targeting nanomedicines for synergistic treatment of acute pancreatitis via Ca²⁺ homeostasis regulation and pancreas autodigestion inhibition. *ACS nano* **2024**, *18* (18), 11778-11803.

[62] Chen, Y.; Lu, Y.; Lei, H.; Liu, L.; Li, X.; Yang, Y.; Sun, S.; Yu, Q.; Wang, L.; Wu, J., Zinc-Nickel Bimetallic Hydroxide Nanosheets Activate the Paraptosis-Pyroptosis Positive Feedback Cycle for Enhanced Tumor Immunotherapy. *ACS nano* **2024**, *18* (43), 29913-29929.

[63] Liu, X.; Nie, L.; Zhang, Y.; Yan, Y.; Wang, C.; Colic, M.; Olszewski, K.; Horbath, A.; Chen, X.; Lei, G., Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis. *Nature cell biology* **2023**, *25* (3), 404-414.

[64] Zheng, P.; Zhou, C.; Ding, Y.; Duan, S., Disulfidptosis: a new target for metabolic cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* **2023**, *42* (1), 103.

- [65] Jin, X. K.; Zhang, S. K.; Zhang, S. M.; Liang, J. L.; Yan, X.; Lin, Y. T.; Meng, R.; Xu, Z. H.; Liu, C. J.; Zhang, X. Z., Disrupting Intracellular Homeostasis by Copper-Based Nanoinducer with Multiple Enzyme-Mimicking Activities to Induce Disulfidptosis - Enhanced Pyroptosis for Tumor Immunotherapy. *Advanced Materials* **2025**, *37* (1), 2410957.
- [66] Pasparakis, M.; Vandenabeele, P., Necroptosis and its role in inflammation. *Nature* **2015**, *517* (7534), 311-320.
- [67] Weinlich, R.; Oberst, A.; Beere, H. M.; Green, D. R., Necroptosis in development, inflammation and disease. *Nature reviews Molecular cell biology* **2017**, *18* (2), 127-136.
68. Yan, J.; Wan, P.; Choksi, S.; Liu, Z.-G., Necroptosis and tumor progression. *Trends in cancer* **2022**, *8* (1), 21-27.
- [68] Yan, J.; Wan, P.; Choksi, S.; Liu, Z.-G., Necroptosis and tumor progression. *Trends in cancer* **2022**, *8* (1), 21-27.
- [69] Zhang, W.; Fan, W.; Guo, J.; Wang, X., Osmotic stress activates RIPK3/MLKL-mediated necroptosis by increasing cytosolic pH through a plasma membrane Na^+/H^+ exchanger. *Science Signaling* **2022**, *15* (734), eabn5881.
- [70] Yang, N.; Sun, S.; Xu, J.; Gong, F.; Lei, H.; Hao, Y.; Pei, Z.; Wang, C.; Yu, Q.; Nie, J., Manganese Galvanic Cells Intervene in Tumor Metabolism to Reinforce cGAS-STING Activation for Bidirectional Synergistic Hydrogen-Immunotherapy. *Advanced Materials* **2025**, 2414929.

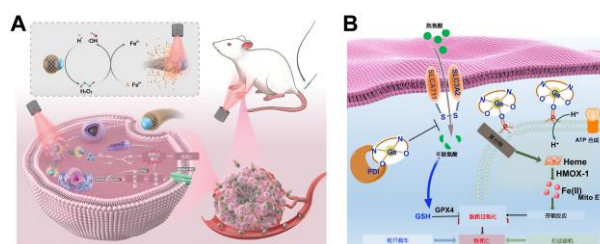


图 1 基于生物活性金属的纳米药物通过诱导铁死亡增强免疫治疗。(A) NIR 驱动的铁死亡纳米马达($\text{ZnO}_2\text{@PDA-Fe}$)用于增强癌症治疗(图片修改自文献[19], 已获 Wiley 版权许可)。(B) Ga 通过协同机制引发铁死亡(图片修改自文献[24], 已获 Wiley 版权许可)

Figure 1. Nanomedicines based on bioactive metals enhance immunotherapy by inducing ferroptosis. (A) NIR-activated ferroptosis nanomotors ($\text{ZnO}_2\text{@PDA-Fe}$) improve cancer treatment (Adapted from ref. [19], with copyright permission from Wiley). (B) Ga induces ferroptosis through a synergistic mechanism (Adapted from ref. [24], with copyright permission from Wiley)

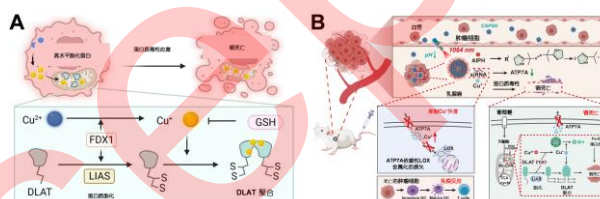


图 2 基于生物活性金属的纳米药物通过诱导铜死亡增强免疫治疗。(A) 生物活性层状双氢氧化物协同声动力/铜增生抗癌治疗与引发免疫反应(图片修改自文献[32], 已获 American Chemical Society 版权许可)。(B) 调节肿瘤细胞铜稳态促进铜死亡, 增强乳腺癌免疫治疗(图片修改自文献[35], 开放获取)

Figure 2. Nanomedicines based on bioactive metals enhance immunotherapy by inducing cuproptosis. (A) Bioactive layered dihydroxides synergistically facilitate sonodynamic/cuproptosis-based anti-cancer therapy and initiate immune responses (Adapted from ref. [32], with copyright permission from American Chemical Society). (B) Modulation of copper homeostasis within tumor cells promotes cuproptosis and enhances immunotherapy for breast cancer (Adapted from ref. [35], open access)

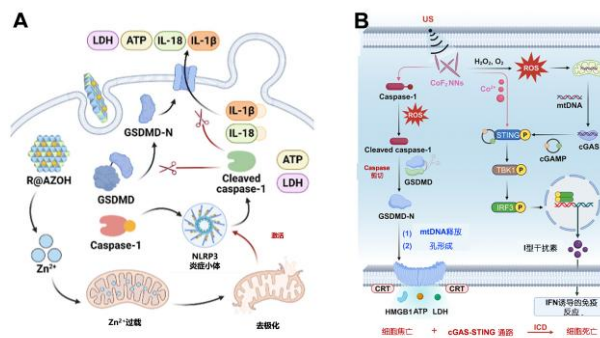


图 3 基于生物活性金属的纳米药物通过诱导细胞焦亡增强免疫治疗。(A) 水滑石联合 TOLL-样受体诱导细胞焦亡激活先天免疫和适应性免疫(图片修改自文献[43], 已获 American Chemical Society 版权许可)。(B) 具有自催化能力的 Co 基纳米药物通过诱导细胞焦亡-STING 实现金属免疫治疗(图片修改自文献[45], 已获 American Chemical Society 版权许可)

Figure 3. Nanomedicines based on bioactive metals enhance immunotherapy by inducing cuproptosis. (A) Pyroptosis induced by hydrotalcite combined with Toll-like receptors to activate innate immunity and adaptive immunity (Adapted from ref. [43], with copyright permission from American Chemical Society). (B) Co-based nanoinitiators with self-catalytic activity promote pyroptosis-STING activation for enhanced metal immunotherapy (Adapted from ref. [45], with copyright permission from American Chemical Society).

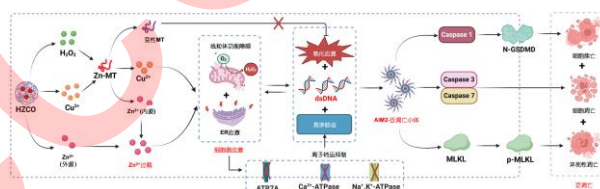


图 4 双金属过氧化物纳米颗粒通过破坏离子稳态，诱导泛凋亡以增强免疫治疗(图片修改自文献[58], 已获 American Association for the Advancement of Science 版权许可)

Figure 4. Bimetallic peroxide nanoparticles enhance immunotherapy by disrupting ionic homeostasis to induce PANoptosis (Adapted from ref. [58], with copyright permission from American Association for the Advancement of Science).

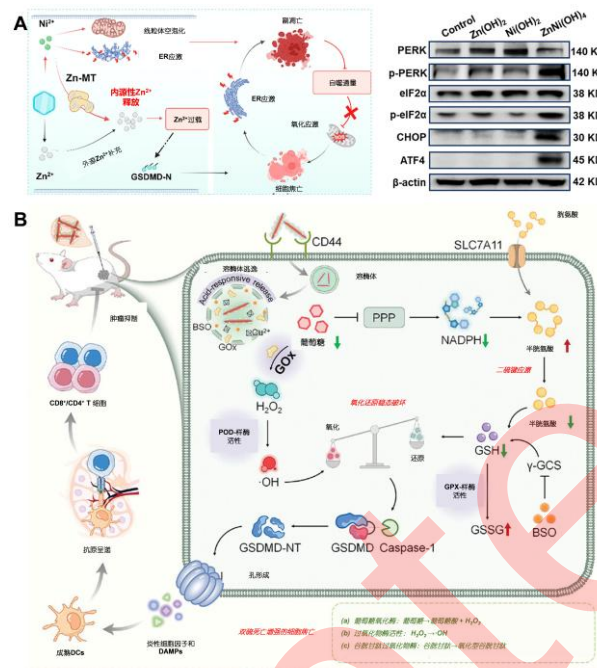


图 5. 基于生物活性金属的纳米药物诱导其他死亡形式实现免疫治疗。(A) 锌镍双金属氢氧化物纳米片激活副凋亡-焦亡正反馈循环以增强肿瘤免疫治疗(图片修改自文献[62], 已获 American Chemical Society 版权许可)。(B) 利用具有多种酶模拟活性的铜基纳米诱导剂, 破坏细胞内稳态来诱导肿瘤免疫治疗中二硫化物增强的焦亡(图片修改自文献[65], 已获 Wiley 版权许可)。

Figure 5. Nanomedicines based on bioactive metals induce other forms of cell death to achieve immunotherapy. (A) Zinc-nickel bimetallic hydroxide nanosheets activate the paraptosis-pyroptosis positive feedback cycle to enhance tumor immunotherapy (Adapted from ref. [62], with copyright permission from American Chemical Society). (B) Copper-based nano-inducers with multiple enzyme-mimicking activities disrupt intracellular homeostasis, which induces disulfide-enhanced pyroptosis in tumor immunotherapy (Adapted from ref. [65], with copyright permission from Wiley)

Mechanisms of the regulation of tumor cell death by metal ion-based nanomaterials

Yali Yang^{1†}, Shumin Sun^{2†}, Nailin Yang², Jihu Nie², Liang Cheng^{2*}

¹Analytical and Testing Center, Soochow University, Suzhou 215123, China

²Institute of Functional Nano & Soft Materials (FUNSOM), Soochow University, Suzhou 215123, China

† Contributed equally to this work

*Corresponding author, E-mail: lcheng2@suda.edu.cn

Abstract: Cell death is a complex process regulated by genes, and different forms of cell death play different roles in the occurrence, development, and immunotherapy of cancer. Metal elements, as active and crucial participants in life activities, can significantly affect cell death by regulating oxidative stress, metabolic pathways, and signal transduction. Therefore, the development of nanomedicine based on bioactive metal ions to induce immunogenic death of cancer cells and enhance the efficacy of cancer immunotherapy has become a promising emerging research field. This article reviews the research progress on how active metal ions promote different ways of cancer cell death and activate the STING pathway to enhance tumor immunotherapy. The challenges in the application of metal ions in tumor immunotherapy are analyzed, and the future development trends are discussed.

Keywords: Metal ion homeostasis; Nanomaterials; Tumor microenvironment; Tumor cell death; Immunotherapy