

综述

铜死亡机制及相关抗癌药物

史晓群¹, 杜希友^{2*}¹山东大学齐鲁医学院药学院, 济南 250012; ²山东大学齐鲁医学院第二医院, 济南 250033)

摘要: 作为一种必需的微量营养素, 铜(copper, Cu)在促进代谢和维持各种基本生物学功能中发挥重要作用。人体内铜的稳态受到严格调控, 铜稳态失衡会导致代谢异常并对细胞产生毒性作用。铜死亡是一种新发现的由细胞内过量铜引起的程序性细胞死亡形式, 不同于其他已知的细胞死亡途径, 在癌症治疗中显示出巨大的潜力。本文系统总结了铜稳态与铜代谢、铜与癌症之间的关系、基于铜复合物的癌症治疗策略、铜死亡机制的发现及基于铜死亡机制的抗癌药物研究进展, 旨在为探索基于铜死亡的癌症治疗策略提供思路。

关键词: 铜死亡; 癌症; 纳米药物递送系统; 联合治疗

Cuproptosis: mechanisms and anticancer drug development

SHI Xiaoqun¹, DU Xiyu^{2*}¹School of Pharmaceutical Sciences, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Ji'nan 250012, China;²The Second Hospital, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Ji'nan 250033, China)

Abstract: As an essential micronutrient, copper plays an important role in promoting metabolism and maintaining various basic biological function. The homeostasis of copper is tightly regulated and imbalance of copper homeostasis can lead to metabolic abnormalities and toxic effects on cells. Cuproptosis is a newly discovered pathway of programmed cell death induced by excess cellular Cu²⁺. Distinct from all other known pathways underlying cell death, cuproptosis shows great potential in cancer treatment. This review summarizes our current knowledge regarding copper metabolism and copper homeostasis, the link between copper and cancer, Cu complexes in cancer therapy and mechanism of cuproptosis. In addition, the potential therapeutic strategies targeting cuproptosis against cancer are discussed to provide some enlightenment for future research.

Key Words: cuproptosis; cancer; nano-drug delivery systems; combination therapy

金属离子是维持机体正常生命活动的必需物质, 在维持细胞稳态、代谢调节、物质合成、信号传递和能量转换等多种生理生化过程中发挥重要作用^[1]。金属离子的异常分布或积累会干扰这些过程, 对细胞造成不可逆的损伤或诱导细胞死亡。研究表明, 金属离子可以通过触发生物催化、破坏渗透平衡、影响代谢、干扰信号转导、

损伤DNA等方式有效抑制癌细胞的生长^[2]。在过去的几十年中, 虽然已经设计合成了许多基于金属离子的癌症治疗药物, 但除了一些铂类药物表现出显著疗效, 大多数药物未能达到广泛的临床效果^[2]。因此, 研究人员希望探索出金属离子在癌症治疗中的新应用。

铜离子不仅是各种酶的辅助因子, 而且是许多

收稿日期: 2023-07-08

第一作者: E-mail: shixiaoqunx@126.com

*通信作者: E-mail: DuXiYou@126.com

蛋白质的结构成分和细胞信号通路的调节因子，在生物体中是必需的。此外，铜在肿瘤发生发展中的作用也一直是研究人员的关注热点。研究表明，肿瘤患者的血清中铜离子水平较健康人显著升高，且铜离子的水平与肿瘤发生、血管生成、肿瘤复发和转移密切相关^[3]。维持铜稳态对细胞的正常生理功能具有重要意义，铜缺乏导致细胞生长的抑制，铜过量则可能导致代谢异常和细胞毒性^[4]。基于此，研究人员提出了一系列潜在的策略，通过消耗铜或补充铜来治疗癌症。

铜死亡是最近发现的一种新的细胞死亡形式，依赖于细胞中铜的积累，不同于所有其他已知的途径(如凋亡、坏死、焦亡和铁死亡)^[5]。铜死亡机制的发现为开发铜相关药物治疗癌症提供了新的思路。尽管人类肿瘤组织中铜浓度高于正常组织，但肿瘤组织中铜离子浓度仍偏低，无法实现治疗活性。此外，多余的铜可以通过铜转运体P型ATP酶(Cu-transporting P-type ATPases, ATP7A和ATP7B)排出细胞，以防止细胞内游离铜的积累，这使铜以铜离子的形式运输到肿瘤细胞中更加困难^[6]。因此，设计具有控制药物作用部位、时间和释放能力的高特异性和低毒性的载铜药物对于开发下一代治疗方式具有重要意义。

本文综述了铜代谢及稳态，以及靶向铜治疗的潜在策略，包括铜螯合剂和铜离子载体。回顾了铜死亡机制的发现(图1)，并总结了基于铜死亡机制的多功能铜纳米载体的新型联合癌症治疗方法，对癌症治疗的深入研究具有重要意义。

1 铜稳态与铜代谢

生物体系中的铜通常以Cu⁺和Cu²⁺两种氧化态存在，铜的生物学功能与其在氧化形式和还原形式之间循环的能力密切相关。铜主要可从器官肉类和贝类等食物中获得，成年人推荐的铜摄入量为0.8~2.4 mg/d用以维持全身铜稳态^[7]。膳食中铜的吸收主要发生在十二指肠和小肠，肠上皮细胞对铜的吸收依赖于铜转运体1(Cu transport protein 1, CTR1, 也称为SLC31A1)，前列腺六段跨膜上皮抗原可作为铜还原酶维持铜的还原状态，促进CTR1依赖的铜摄取^[8]。通过ATP7A介导^[9]，铜被转

运进入血液，并与铜伴侣蛋白(铜蓝蛋白、血清白蛋白、组氨酸等)结合^[10]。铜通过门静脉系统被运送到肝脏(肝脏是铜稳态的中央控制系统，也是铜储存和铜排泄的主要器官)，由金属硫蛋白1和2螯合以储存在肝细胞中^[11]。通过ATP7B介导，铜被释放到血液中，再次与可溶性伴侣蛋白结合，并被运输到特定的组织和器官^[12]。到达其靶组织后，铜催化各种生理过程中的反应，包括线粒体能量产生、酪氨酸和神经递质代谢、氧化还原稳态和细胞外基质重塑等^[8]。过量的铜通过胆汁排泄(内源性铜消除的主要形式)或作为未吸收的金属离子从粪便中排出^[13]。因此，体内铜的状态受肠道吸收、肝脏储存和胆汁排泄动态调节。

在细胞中，铜的稳态受到严格调控。细胞内铜的含量由一个复杂的蛋白网络来调节，包括铜酶、铜伴侣蛋白和膜转运体^[8]。这些蛋白质共同协调铜的输入、输出和细胞内利用，从而将细胞铜水平保持在特定范围内，以防止铜过量和铜缺乏产生严重影响。高亲和力CTR1负责细胞中大部分铜的摄取，CTR1表达水平的升高和降低直接影响细胞内铜离子水平^[14]。铜是不同蛋白质的结构成分，也是各种铜依赖酶的辅助因子，包括铜/锌超氧化物歧化酶1、细胞色素C氧化酶、铜蓝蛋白、赖氨酸氧化酶、酪氨酸酶、多巴胺β-羟化酶、肽基甘氨酸α酰胺酶、铜胺氧化酶、肝蛋白和凝血因子V和VIII^[15]。在细胞质中，通过铜伴侣蛋白协调作用，铜主要通过五种途径调控其分布并发挥生物功能^[16,17]：(1)以谷胱甘肽(glutathione, GSH)为载体，铜被传递给金属硫蛋白；(2)铜被传递到细胞核，其中的Sp1锌指结构作为铜传感器调节CTR1的表达；(3)抗氧化剂1铜伴侣蛋白在反式高尔基体网络中将铜转运到ATP7A和ATP7B，调节铜稳态；(4)细胞色素C氧化酶铜伴侣蛋白将铜从细胞质运输到线粒体，参与氧化磷酸化和线粒体功能的维持；(5)超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白将铜转运到超氧化物歧化酶1，以清除自由基。当铜的稳态失调(缺乏或超负荷)时，就会发生严重的疾病，如门克斯病和威尔逊病。此外，铜缺乏也存在于阿尔茨海默病、帕金森病、非酒精性脂肪肝、糖尿病和肥胖等疾病中^[18]。

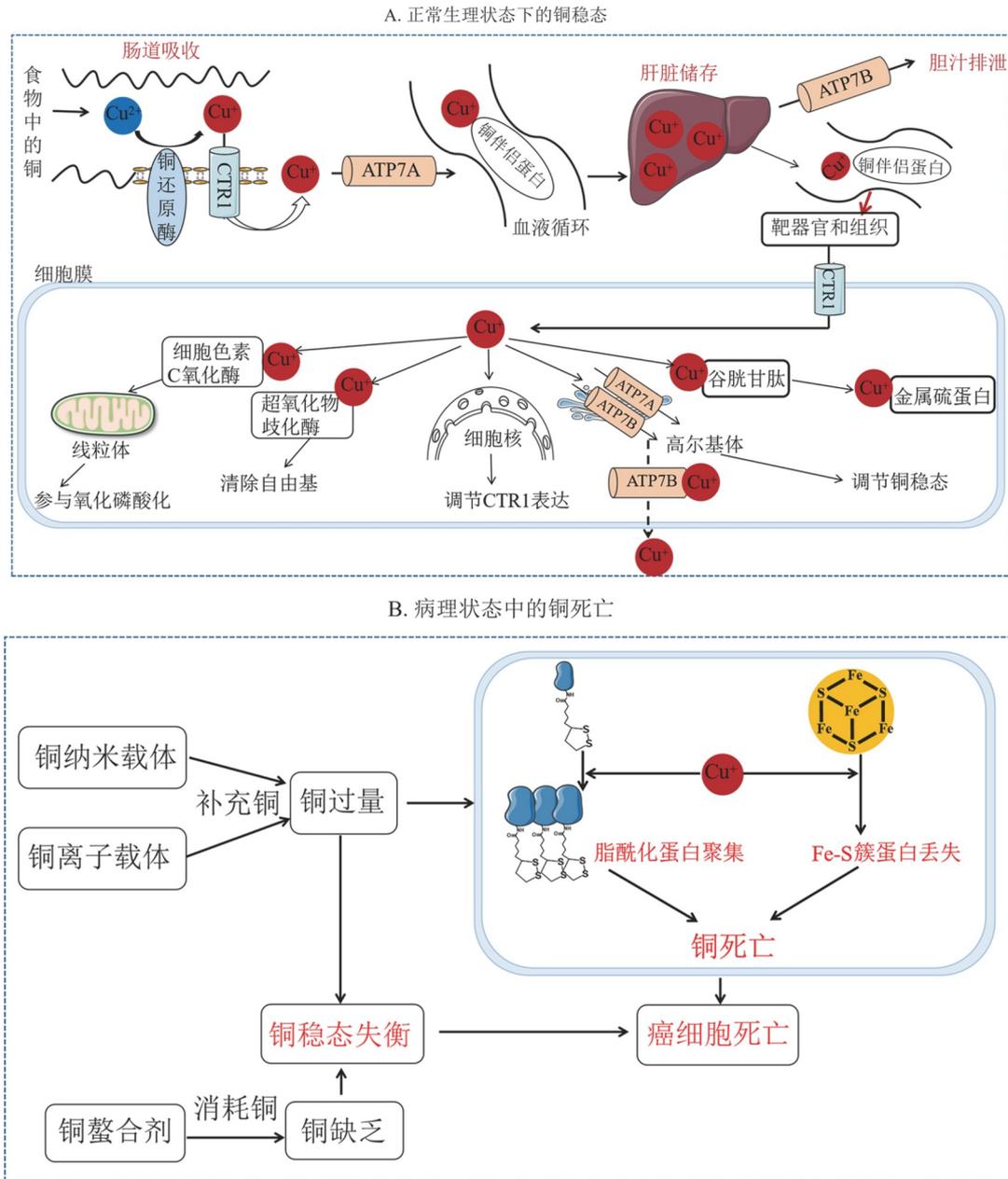


图1 正常生理状态下的铜稳态(A)和病理状态下的铜死亡(B)

2 铜与癌症的关系

有研究表明，乳腺癌、肺癌、胃癌、甲状腺癌和前列腺癌等癌症患者肿瘤部位和血清中的铜水平明显升高^[11]。铜通过结合和激活多个信号通路中的关键分子影响肿瘤发生、血管生成、肿瘤复发和转移。

铜可以作用于受体酪氨酸激酶相关信号通路、磷酸肌醇-3-激酶信号通路和丝裂原活化蛋白激酶

信号通路来促进细胞的生长和增殖^[11]。此外，铜作为一种“开关”血管生成信使，可以激活肿瘤坏死因子等血管生成因子，刺激血管内皮细胞增殖，稳定缺氧诱导因子-1，促进炎性新生血管的形成^[19]。铜还可以通过激活与转移相关的酶和信号级联，促进肿瘤细胞的侵袭和迁移^[20]。此外，铜还可以调节磷酸二酯酶3B调节肿瘤代谢^[21]。上述研究表明，铜可以作为抗肿瘤治疗的关键靶点。

3 基于铜复合物的癌症治疗策略

铜稳态在维持重要的生理功能和细胞增殖中起着重要的作用，铜缺乏或铜超载可引起代谢紊乱并产生细胞毒性。因此，肿瘤中铜的消除和铜的过量供应都可以抑制癌症的生长，而与铜相关的癌症治疗也遵循这两种基本策略。其中铜螯合剂能降低细胞内铜浓度并抑制铜增生(一种铜依赖性细胞增殖)；而铜离子载体会增加细胞内(特别是线粒体中)铜水平并诱导细胞死亡。

3.1 铜螯合剂

铜螯合剂的抗肿瘤活性已经在多种肿瘤类型中被研究，包括皮下鳞状细胞癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、结肠癌、子宫内膜癌和头颈部癌^[22-26]。具有抗癌活性的铜螯合剂的一些典型例子是四硫钼酸盐、D-青霉胺和曲恩汀^[17]。铜螯合剂可以通过阻断丝裂原活化蛋白激酶激酶1和2、ATP7A、抗氧化剂1铜伴侣蛋白、超氧化物歧化酶1、缺氧诱导因子-1和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的功能来抑制肿瘤的增殖、转移和血管生成^[16]。Ishida等^[27]报道，全身给予四硫钼酸盐3周(每次1 mg)可以极大地抑制乳腺癌的生长和转移潜能，晚期的四硫钼酸盐治疗将癌症细胞的增殖率降低了三倍以上。D-青霉胺会抑制赖氨酸的氧化活性，进而破坏肿瘤中的胶原结构，并抑制肿瘤血管生成和多形性胶质母细胞瘤生长^[28]。与D-青霉胺相比，曲恩汀的铜螯合能力降低，但毒性更易耐受。曲恩汀会减少白细胞介素-8的生成，并降低血小板内皮细胞黏附分子的表达，减少内皮细胞的增殖^[17]。随着纳米技术的发展，组织特异性药物递送系统被用于优化小分子铜螯合剂的治疗效果。例如，前列腺特异性膜抗原和葡萄糖修饰的转运蛋白靶向剂分别被设计用于递送铜螯合剂治疗前列腺癌和胰腺癌^[29]。铜螯合剂也被用于与其他抗癌药物联合使用，如阿霉素^[22]，以获得足够的癌细胞杀伤效率。此外，自噬是铜螯合剂的另一个靶点。有研究表明，铜螯合剂阻断铜吸收并与自噬抑制剂结合可能成为治疗胰腺癌或铜依赖性恶性肿瘤的潜在途径^[14]。

3.2 铜离子载体

铜离子载体通常与铜形成中性的亲脂性配合物，能提高细胞内铜离子的浓度。至今多种铜离子载体已经被开发出来，包括双硫仑(disulfiram, DSF)、8-羟基喹啉、吡啶硫酮和伊利司莫等^[30]。DSF是FDA批准的第一个治疗酒精依赖的药物，显示了与铜联合治疗癌症的巨大潜力^[31]。Zhang等^[32]发现，铜和DSF联合处理可以有效地抑制乳腺癌细胞的生长。此外，伊利司莫已在一些临床试验中被用于治疗不同的癌症^[30]。

然而，长期使用包括铜离子载体在内的铜化合物会扰乱铜在体内的稳态，从而产生严重的不良反应^[30]。因此，需开发合理的治疗策略以增加铜化合物对肿瘤细胞的靶向性。

4 铜死亡机制的发现

过量的铜会诱导细胞死亡，铜与程序性死亡之间的联系以及铜诱导细胞死亡的机制一直是研究人员长期关注的热点。关于铜离子引起细胞死亡的机制，研究人员提出了几种假说，包括诱导凋亡^[33]、半胱天冬酶非依赖性细胞死亡^[34]、活性氧(reactive oxygen, ROS)诱导^[35]和抑制泛素蛋白酶体系统^[36]等。铜结合分子作为细胞死亡诱导剂的跨界功效表明，它们靶向进化上保守的细胞结构，但这些机制尚未阐明。

2022年3月，Tsvetkov等^[5]研究揭示了一种由铜引起的细胞死亡的新形式——铜死亡。他们的研究证明，铜直接与线粒体中三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环的脂酰化成分结合，在细胞内铜的积累会触发线粒体脂酰化蛋白的聚集和铁-硫(iron-sulfur, Fe-S)簇蛋白的丢失，进而诱导蛋白质毒性应激并最终导致铜依赖性细胞死亡。

铜离子载体可以有效地将铜运送到细胞中，因此是探索铜毒性的有力工具。首先，Tsvetkov等^[5]证实了铜离子载体导致的细胞死亡由细胞内铜的积累造成，并通过加入其他已知细胞死亡途径(凋亡、铁死亡、坏死、氧化应激)的抑制剂处理，并证实了铜诱导的细胞死亡是一种新的细胞死亡形式。

进一步的研究发现，铜诱导的细胞死亡需要线

粒体的代谢作用, 且铜离子载体处理后并没有显著降低基础代谢或三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)相关的代谢, 但确实显著降低了代谢的备用能力, 这表明铜不直接靶向电子传递链而是三羧酸循环的组成部分。为进一步阐明铜诱导细胞死亡和三羧酸循环之间的关系, 研究者进行了全基因组CRISPR-Cas9筛选, 明确了铜诱导的细胞死亡受七个关键因子调控, 包括线粒体铁氧还蛋白1(ferredoxin 1, FDX1, 一种还原酶, 可将 Cu^{2+} 还原为其更具毒性的形式 Cu^+ , 并且是伊利司莫的直接靶标), 以及其他六个编码硫辛酸途径成分[脂酰转移酶1、脂酰合酶(lipoyl synthase, LIAS)和二氢硫酰胺脱氢酶]的基因或脂酰化蛋白靶点[丙酮酸脱氢酶1复合物, 包括二氢硫酰胺S-乙酰转移酶(dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT)、丙酮酸脱氢酶E1亚基 α 1和丙酮酸脱氢酶E1亚基 β]。

根据以上实验结果, 研究者推测, FDX1可能是蛋白质脂酰化上游的调节剂。为了验证该假设, 研究者首先通过癌症依赖图分析发现, FDX1与癌细胞中硫辛酸通路的成分高度相关。其次, FDX1和硫辛酸免疫组化染色结果显示, 肿瘤组织中FDX1的表达与硫辛酸水平呈正相关。最后, 他们用一种硫辛酸特异性抗体对DLAT进行免疫印迹, 证明FDX1的缺失抑制了DLAT的脂酰化。从而证实了FDX1是蛋白质脂酰化上游的调节剂。

上述结果表明, 铜诱导的细胞死亡与蛋白质脂酰化有关, 因此研究者进一步探索了相关机制。研究者从细胞裂解物中提纯DLAT和二氢硫辛酸琥珀酰转移酶(dihydrolipoate succinyltransferase, DLST), 发现这两种蛋白质会与铜结合, 但不与镍和钴结合。当敲除 $FDX1$ 消除蛋白质脂酰化时, DLAT和DLST不再与铜结合, 表明蛋白质的硫酰基团是铜结合所必需的。值得注意的是, 研究者发现, 铜与脂酰化的三羧酸循环蛋白的结合导致DLAT依赖于脂酰化的寡聚化。质谱实验发现, 铜离子载体处理导致Fe-S簇蛋白减少, 并且依赖于FDX1以及诱导蛋白毒性应激。

最后, 研究者通过三个实验模型进一步得出结论, 过量的铜会促进脂酰化蛋白质的聚集和Fe-S簇蛋白的不稳定, 从而导致蛋白质毒性应激并最终导致细胞死亡。

5 靶向铜死亡通路的纳米递药系统

铜死亡机制的发现为基于铜的抗癌药物设计提供了新的思路, 并将进一步促进铜相关药物在癌症治疗领域的探索和研究。除了常规的铜离子载体外, 基于纳米制剂的靶向铜递送目前正被广泛研究。纳米递药系统能极大改善铜离子在肿瘤部位的蓄积和释放, 从而精准发挥治疗效果。基于铜死亡的协同癌症治疗是目前纳米医学研究的热点。相关研究已经表明, 将铜死亡与其他抗肿瘤模式, 如化疗^[37]、光动力疗法^[38]、光热疗法^[6]、免疫治疗^[39]、基因治疗^[40]等联合起来是可行的。

光热控制药物释放因能增强疗效和减少不良反应而受到广泛关注。特别是当与光热纳米材料结合时, 安全、无创的近红外光(650~1064 nm)可以有效地转化为热量, 提高局部温度, 然后远程触发药物分子的释放。Zhou等^[6]构建了一个光热触发药物释放的纳米载药系统(Au@MSN-Cu/PEG/DSF), 以发挥铜死亡和光热治疗协同作用。在体内注射后, Au@MSN-Cu/PEG/DSF 可以通过增强的渗透和滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应有效地在肿瘤区域积累。进入肿瘤细胞后, Au@MSN-Cu/PEG/DSF 在近红外激光照射下, 通过局部光热触发释放的 Cu^{2+} 与DSF原位螯合形成细胞毒性铜-二硫代氨基甲酸酯螯合物[bis(diethyldithiocarbamate)copper, CuET], CuET的形成伴随着 Cu^{2+} 转化为 Cu^+ 的过程, 最终 Cu^+ 诱导铜依赖性的肿瘤细胞死亡。该纳米载药系统将铜死亡与光热疗法协同, 有效抑制了肿瘤生长(抑制率可达80.1%)。

Xu等^[38]开发了一种封装葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)的无孔铜1,2,4-三唑酸盐{copper (I) 1,2,4-triazolate, $[\text{Cu}(\text{tz})]$ }配位聚合物纳米载体($\text{GOx}@[\text{Cu}(\text{tz})]$), 以实现铜死亡、光动力和饥饿疗法协同治疗。无孔的 $[\text{Cu}(\text{tz})]$ 具有GSH响应性, 但在生理条件下稳定, 无孔支架阻碍了血糖和 O_2 的扩散, 避免了GOx与循环中产生的过氧化氢反应, 从而可以显著降低脱靶毒性。一旦被内吞, 在无孔结构中屏蔽的GOx的催化活性只有在癌细胞中过表达的GSH的刺激下才能“开启”, 以实现有效的葡萄糖消耗, 从而进行癌症饥饿治疗。同时,

葡萄糖和GSH的消耗也使肿瘤细胞对GOx@[Cu(tz)]介导的铜死亡更加敏感。此外，GOx的激活也通过提高细胞内过氧化氢水平，增强了I型PDT效应。体内抗肿瘤实验结果显示，GOx@[Cu(tz)]对膀胱癌5637细胞系荷瘤小鼠的肿瘤生长抑制率高达92.4%，且全身毒性几乎可以忽略，显示了铜死亡、光动力和饥饿疗法在癌症协同治疗中的良好应用前景。

研究表明，铜可以在调节程序性死亡配体1(programmed cell death protein ligand-1, PD-L1)的表达中发挥作用。铜的持续增加可能导致肿瘤细胞表面PD-L1表达的上调，为提高抗PD-L1抗体(anti-programmed cell death protein ligand-1 antibody, α PD-L1)的抗癌效果奠定了基础。基于此，Guo等^[39]设计了一种ROS敏感的聚合物(PHPM)，用于共封装伊利司莫和铜形成纳米颗粒，并进一步与 α PD-L1结合。进入癌细胞后，细胞内过量的ROS可触发伊利司莫和铜的快速释放。细胞内铜离子的积累不仅能通过铜死亡杀死癌细胞，还可以上调细胞表面PD-L1的表达，导致免疫“冷肿瘤”转化为对 α PD-L1有响应的“热肿瘤”。结果显示，铜死亡和免疫治疗协同能够显著抑制肿瘤生长，有效地对肿瘤微环境进行重编程，从而激活全身抗肿瘤免疫反应并带来长期的免疫记忆，因而具有广阔的临床应用前景。

研究表明，铜死亡与其他已知细胞死亡途径，如自噬^[41]、凋亡和铁死亡^[42]，也呈现出显著增强的协同治疗效果。Jia等^[41]设计了一个仿生纳米平台，以h-铁蛋白作为特异性位点的纳米载体，将瑞格非尼和Cu²⁺递送至脑胶质瘤，Cu²⁺可干扰脑胶质瘤细胞的铜稳态触发铜死亡，与瑞格非尼介导的脑胶质瘤细胞自噬阻滞产生协同作用，最终实现了显著的脑胶质瘤抑制作用，而对正常组织的不良影响可以忽略不计，为通过自噬和铜死亡来改善脑胶质瘤治疗提供了新的策略。Xu等^[42]开发了一种掺杂CuET复合物并负载青蒿素的空心纳米平台，其中富含的二硫键可以消耗细胞内的谷胱甘肽，从而三倍放大肿瘤细胞的氧化应激。氧化应激的增强使癌细胞对铜死亡作用更加敏感，此外，CuET复合物通过破坏在细胞代谢中起着重要作用的泛素-蛋白酶体系统，最终导致细胞凋亡，

且该纳米平台可以通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶4的活性激活铁死亡，从而通过铜死亡/铁死亡/凋亡协同的方式产生强大的抗肿瘤疗效。

此外，铂类化疗药被广泛用于治疗各种癌症，然而，外源性铂可能导致严重的不良反应，且癌细胞中GSH上调引起的耐药性极大地限制了铂类药物的抗肿瘤疗效。研究表明，基于铜-有机复合物的纳米系统表现出GSH抗性细胞毒性，有效逆转了GSH介导的顺铂抗性，增强了抗肿瘤疗效，开辟了一条通过铜-有机络合物诱导的铜死亡逆转铂类耐药性的新途径^[43]。

6 总结与展望

铜离子是一把双刃剑，它既是很多酶的关键辅因子，铜过量也会导致细胞死亡。最近的研究表明，铜死亡是一种新型的癌细胞死亡形式，它依赖铜离子载体将过量的铜运输到肿瘤细胞中，然后与肿瘤细胞中线粒体三羧酸循环的脂酰化成分结合，导致线粒体脂酰化蛋白的聚集和Fe-S簇蛋白的丢失，进而诱导蛋白质毒性应激并最终导致铜依赖性细胞死亡诱导细胞死亡。铜死亡机制的发现通过利用铜的病理生理作用，为癌症治疗提供了新的途径^[44]。

利用铜离子载体杀伤癌症细胞将有可能成为新的治疗癌症的方法。然而，铜离子载体目前是一种小分子化合物，在血液循环中很容易被清除，而没有任何肿瘤靶向能力，因此很难诱导铜死亡^[39]。靶向铜递送的纳米递送系统能够克服这些限制，展现出高特异性和低毒性，且能够将铜死亡与其他抗肿瘤模式联合，在癌症治疗中展现出良好的应用前景。

然而，鉴于铜死亡机制发现时间较短，目前还没有可靠的生物标志物，无法快速准确地评价铜死亡治疗策略对人体病理状态产生的治疗效果，因此相关药物的临床转化还有很长的路要走。未来的研究在设计新型铜相关药物制剂时应更加关注生物安全性、生物利用度和生物降解性，铜代谢也需要更深入、更详细的研究。我们希望通过不断的深入探索，靶向铜递送的纳米递送系统目前所面临的挑战和问题将得到解决，铜相关药物将进入临床，最终使临床患者受益。

参考文献

- [1] Hu H, Xu Q, Mo Z, et al. New anti-cancer explorations based on metal ions. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 457
- [2] Liu Y, Wang Y, Song S, et al. Cancer therapeutic strategies based on metal ions. *Chem Sci*, 2021, 12(37): 12234-12247
- [3] Shao S, Si J, Shen Y. Copper as the target for anticancer nanomedicine. *Adv Ther*, 2019, 2(5): 1800147
- [4] Wang C, Yang X, Dong C, et al. Cu-related agents for cancer therapies. *Coord Chem Rev*, 2023, 487: 215156
- [5] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261
- [6] Zhou J, Yu Q, Song J, et al. Photothermally triggered copper payload release for cuproptosis-promoted cancer synergistic therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(12): e202213922
- [7] Bost M, Houdart S, Oberli M, et al. Dietary copper and human health: current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol*, 2016, 35: 107-115
- [8] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 378
- [9] Lönnerdal B. Intestinal regulation of copper homeostasis: a developmental perspective. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(3): 846S-850S
- [10] Cabrera A, Alonzo E, Sauble E, et al. Copper binding components of blood plasma and organs, and their responses to influx of large doses of ^{65}Cu , in the mouse. *BioMetals*, 2008, 21(5): 525-543
- [11] Xie J, Yang Y, Gao Y, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 46
- [12] La Fontaine S, Ackland ML, Mercer JFB. Mammalian copper-transporting P-type ATPases, ATP7A and ATP7B: Emerging roles. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(2): 206-209
- [13] Aggett PJ. An overview of the metabolism of copper. *Eur J Med Res*, 1999, 4(6): 214-216
- [14] Yu Z, Zhou R, Zhao Y, et al. Blockage of SLC31A1-dependent copper absorption increases pancreatic cancer cell autophagy to resist cell death. *Cell Proliferation*, 2019, 52(2): e12568
- [15] Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(5): 952S-959S
- [16] Xie W, Guo Z, Zhao L, et al. The copper age in cancer treatment: from copper metabolism to cuproptosis. *Prog Mater Sci*, 2023, 138: 101145
- [17] Li Y. Copper homeostasis: emerging target for cancer treatment. *IUBMB Life*, 2020, 72(9): 1900-1908
- [18] Wang X, Zhou M, Liu Y, et al. Cope with copper: from copper linked mechanisms to copper-based clinical cancer therapies. *Cancer Lett*, 2023, 561: 216157
- [19] Denoyer D, Masaldan S, La Fontaine S, et al. Targeting copper in cancer therapy: 'copper that cancer'. *Metallo-mics*, 2015, 7(11): 1459-1476
- [20] Shanbhag V, Jasmer-McDonald K, Zhu S, et al. ATP7A delivers copper to the lysyl oxidase family of enzymes and promotes tumorigenesis and metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(14): 6836-6841
- [21] Krishnamoorthy L, Cotruvo Jr JA, Chan J, et al. Copper regulates cyclic-AMP-dependent lipolysis. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(8): 586-592
- [22] Pan Q, Bao LW, Kleer CG, et al. Antiangiogenic tetrathiomolybdate enhances the efficacy of doxorubicin against breast carcinoma. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(7): 617-622
- [23] Cox C, Merajver SD, Yoo S, et al. Inhibition of the growth of squamous cell carcinoma by tetrathiomolybdate-induced copper suppression in a murine model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129(7): 781-785
- [24] Khan MK, Miller MW, Taylor J, et al. Radiotherapy and antiangiogenic TM in lung cancer. *Neoplasia*, 2002, 4(2): 164-170
- [25] van Golen KL, Bao LW, Brewert GJ, et al. Suppression of tumor recurrence and metastasis by a combination of the PHSCN sequence and the antiangiogenic compound tetrathiomolybdate in prostate carcinoma. *Neoplasia*, 2002, 4(5): 373-379
- [26] Cox C, Teknos TN, Barrios M, et al. The role of copper suppression as an antiangiogenic strategy in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*, 2001, 111(4): 696-701
- [27] Ishida S, Andreux P, Poitry-Yamate C, et al. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(48): 19507-19512
- [28] Mammoto T, Jiang A, Jiang E, et al. Role of collagen matrix in tumor angiogenesis and glioblastoma multiforme Progression. *Am J Pathol*, 2013, 183(4): 1293-1305
- [29] Zhao Z, Ukidve A, Kim J, et al. Targeting strategies for tissue-specific drug delivery. *Cell*, 2020, 181(1): 151-167
- [30] Oliveri V. Selective targeting of cancer cells by copper ionophores: an overview. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 841814
- [31] Lu Y, Pan Q, Gao W, et al. Leveraging disulfiram to treat cancer: mechanisms of action, delivery strategies, and treatment regimens. *Biomaterials*, 2022, 281: 121335
- [32] Zhang H, Chen D, Ringler J, et al. Disulfiram treatment facilitates phosphoinositide 3-kinase inhibition in human breast cancer cells *In vitro* and *in vivo*. *Cancer Res*, 2010,

- 70(10): 3996-4004
- [33] Cen D, Brayton D, Shahandeh B, et al. Disulfiram facilitates intracellular Cu uptake and induces apoptosis in human melanoma cells. *J Med Chem*, 2004, 47(27): 6914-6920
- [34] Tsvetkov P, Detappe A, Cai K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(7): 681-689
- [35] Yip NC, Fombon IS, Liu P, et al. Disulfiram modulated ROS-MAPK and NF κ B pathways and targeted breast cancer cells with cancer stem cell-like properties. *Br J Cancer*, 2011, 104(10): 1564-1574
- [36] Chen D, Cui QC, Yang H, et al. Disulfiram, a clinically used anti-alcoholism drug and copper-binding agent, induces apoptotic cell death in breast cancer cultures and xenografts via inhibition of the proteasome activity. *Cancer Res*, 2006, 66(21): 10425-10433
- [37] Ni C, Ouyang Z, Li G, et al. A tumor microenvironment-responsive core-shell tecto dendrimer nanoplatfom for magnetic resonance imaging-guided and cuproptosis-promoted chemo-chemodynamic therapy. *Acta BioMater*, 2023, 164: 474-486
- [38] Xu Y, Liu SY, Zeng L, et al. An enzyme-engineered nonporous copper(I) coordination polymer nanoplatfom for cuproptosis-based synergistic cancer therapy. *Adv Mater*, 2022, 34(43): e2204733
- [39] Guo B, Yang F, Zhang L, et al. Cuproptosis induced by ROS responsive nanoparticles with elesclomol and copper combined with alphaPD-L1 for enhanced cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2023, 35(22): e2212267
- [40] Zhang J, Han M, Zhang J, et al. Syphilis mimetic nanoparticles for cuproptosis-based synergistic cancer therapy via reprogramming copper metabolism. *Int J Pharm*, 2023, 640: 123025
- [41] Jia W, Tian H, Jiang J, et al. Brain-targeted HF n -Cu-REGO nanoplatfom for site-specific delivery and manipulation of autophagy and cuproptosis in glioblastoma. *Small*, 2023, 19(2): e2205354
- [42] Xu W, Wang Y, Hou G, et al. Tumor microenvironment responsive hollow nanoplatfom for triple amplification of oxidative stress to enhance cuproptosis-based synergistic cancer therapy. *Adv Healthcare Mater*, 2023, 12(13): e2202949
- [43] Lu Y, Pan Q, Gao W, et al. Reversal of cisplatin chemotherapy resistance by glutathione-resistant copper-based nanomedicine *via* cuproptosis. *J Mater Chem B*, 2022, 10(33): 6296-6306
- [44] Li SR, Bu LL, Cai L. Cuproptosis: lipoylated TCA cycle proteins-mediated novel cell death pathway. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 158