

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240789

• 综述 •

铜转运蛋白 1 介导的铜死亡途径及其在肿瘤治疗中的潜在价值

王议贤¹, 欧崇阳¹, 郝璐¹, 焦 旻², 曹建平^{2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)影像医学系, 上海 200433

2. 苏州大学放射医学与防护学院, 放射医学与辐射防护国家重点实验室, 苏州 215123

[摘要] 作为一种独特的细胞死亡方式, 铜死亡的发生取决于细胞内铜离子的累积。铜离子是生物体内正常生理状态下的必需微量元素, 但细胞内过量的游离铜不仅对正常细胞产生毒性作用, 还会对肿瘤细胞发挥特异性杀伤功能。铜转运蛋白 1 (CTR1) 是细胞跨膜摄取铜离子的关键转运体, 作为一种铜死亡调节因子, 其在肿瘤中的突变及表达变化对铜离子在细胞内外的分布有影响, 并可能通过调控铜死亡途径参与肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移等多个生物学过程。本文对 CTR1 介导的铜死亡途径及其在肿瘤治疗中的潜在价值进行综述, 阐述铜离子稳态调控机制对生物体完成正常生命活动的重要性及 CTR1 调控铜死亡的机制, 并探讨以 CTR1 为干预靶点进行肿瘤治疗的潜在价值, 为临床肿瘤患者的救治提供新的研究方向。

[关键词] 铜离子; 铜死亡; 铜转运蛋白 1; 肿瘤

[引用本文] 王议贤, 欧崇阳, 郝璐, 等. 铜转运蛋白 1 介导的铜死亡途径及其在肿瘤治疗中的潜在价值[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(8): 1055-1061. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240789.

Role of copper transporter 1 in regulating cuproptosis and its potential value in tumor therapy

WANG Yixian¹, OU Chongyang¹, HAO Lu¹, JIAO Yang², CAO Jianping^{2*}

1. Faculty of Medical Imaging, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. School of Radiation Medicine and Protection, Soochow University & State Key Laboratory of Radiation Medicine and Protection, Suzhou 215123, Jiangsu, China

[Abstract] As a new manner of cell death, cuproptosis depends on the accumulation of copper ions in cells. Copper ion is an essential trace element in normal physiological state of organisms. The excess of free copper in cells not only has toxic effect on normal cells, but also plays its specific killing function on tumor cells. Copper transporter 1 (CTR1) is a key transporter of transmembrane uptake of copper ions by cells. As a regulator of cuproptosis, its mutation and expression changes in tumors have an impact on the distribution of copper ions inside and outside the cells. It may participate in multiple biological processes such as proliferation, invasion and migration of tumor cells by regulating the pathway of cuproptosis. This article reviews the cuproptosis pathway mediated by CTR1 and the potential value of CTR1 in tumor treatment, elaborates the importance of copper ion homeostasis regulation for normal life activities and the mechanism of CTR1 in regulating cuproptosis, and discusses the potential value of CTR1 as a new target for tumor therapy, so as to provide a theoretical basis for the treatment of tumor patients.

[Key words] copper ions; cuproptosis; copper transporter 1; neoplasms

[Citation] WANG Y, OU C, HAO L, et al. Role of copper transporter 1 in regulating cuproptosis and its potential value in tumor therapy[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(8): 1055-1061. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240789.

铜离子作为生物体内所必需的微量金属元素, 其在各种生理生化进程中发挥着重要作用, 包括参与线粒体呼吸、平衡机体氧化还原状态、合成一系列代谢酶等^[1-3]。以上均离不开细胞内的多种铜转

运蛋白(copper transporter, CTR)及伴侣蛋白, CTR和伴侣蛋白功能的异常与多种疾病的发生、发展关系密切^[4-6]。机体内铜浓度的异常可能导致诸如肝豆状核变性、门克斯病和家族性肌萎缩侧索

[收稿日期] 2024-11-21

[接受日期] 2024-12-26

[基金项目] 国家自然科学基金(82473565), 海军军医大学校级基础医学研究课题(2024QN017)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82473565) and Basic Medical Research Project of Naval Medical University (2024QN017).

[作者简介] 王议贤, 硕士, 住院医师. E-mail: 1354785276@qq.com

*通信作者(Corresponding author). E-mail: jpcao@suda.edu.cn

硬化症等疾病,可见机体内的铜离子稳态调控机制十分重要^[7-10]。近些年来,铜代谢紊乱疾病得到人们的广泛关注,对CTR的研究也在不断深入,铜死亡的发现是一个突破性进展^[1]。许多原因会诱导细胞发生铜死亡,但均依赖于细胞内铜离子的异常累积。CTR1表达异常可引起铜稳态失衡,所导致的细胞死亡与铜离子载体诱导的细胞死亡机制一致^[11]。研究发现,电离辐射可以诱导CTR1高表达,同时下调铜外排转运蛋白铜离子转运ATP酶 α 肽(ATPase copper transporting alpha, ATP7A)的表达,导致大量的铜离子进入细胞质而无法正常排泄,从而出现照射后铜蓄积效应,诱发细胞发生铜死亡^[12]。本文通过阐述CTR1所介导的体内铜离子稳态调控机制及其在铜死亡过程中扮演的关键角色,为其在肿瘤防治中的潜在应用提供研究方向。

1 铜离子的稳态平衡

1.1 正常生理条件下铜离子的生物学功能 在各种生物体内,铜离子参与呼吸代谢、自由基防御、神经元髓鞘形成、胚胎发育、血管生成和许多其他生物合成过程,还以关键酶辅助因子的形式参与许多重要的生理生化进程,包括合成细胞色素C氧化酶、抗坏血酸氧化酶及超氧化物歧化酶等。此外,铜离子还作为电子供体或受体参与线粒体能量代谢的电子传递过程^[13]。铜离子是机体清除活性氧的主要歧化酶Cu/Zn-超氧化物歧化酶(copper-zinc superoxide dismutase, Cu/Zn-SOD)的重要组成部分,参与催化超氧阴离子自由基发生歧化反应^[14]。Kim等^[15]研究表明,经铜离子诱导后,随着铜离子浓度的增加Cu/Zn-SOD的活性逐渐被激活。

铜离子还参与机体内免疫系统的发展和功能维持。研究表明,铜离子在抵御病原微生物入侵的免疫过程中发挥着重要作用,宿主的铜离子含量会随着感染和炎症的加重呈升高趋势^[16]。Zhou等^[17]认为,刺激细胞内活性氧产生是铜离子杀菌和引起细胞毒性效应的关键环节之一,并由此引发蛋白质变性、脂质过氧化、DNA及RNA损伤等一系列病原体杀伤效应。实际上,缺乏铜离子的患者骨髓中髓系前体细胞的数量减少,更容易发生感染^[18]。

1.2 CTR1参与调控铜离子稳态 正常细胞内铜离子稳态的维系主要通过铜离子的转运过程实现,健康成年人每天的铜摄入量约为0.9 mg,主要由CTR

介导经小肠上皮吸收,其吸收率约40%^[4]。CTR1位于肠黏膜细胞的刷状缘顶膜一侧,是介导铜离子跨膜转运至细胞内的重要载体,然后经跨基底外侧膜的ATP7A将铜离子由肠黏膜细胞跨膜转运至门静脉循环,最后由肝脏代谢完成进一步的分配与利用^[4]。膳食中的铜离子经过机体内的摄取、吸收、分布、利用、贮存等一系列代谢过程,最终使人体内铜含量维持在100~150 mg,其中50%~70%存在于肌肉和骨骼中,20%在肝脏中,5%~10%在血液中^[4]。

铜离子从血液进入细胞内主要通过CTR实现,涉及CTR1(高亲和力转运蛋白)、CTR2(低亲和力转运蛋白)、铜外排转运蛋白[ATP7A和铜离子转运ATP酶 β 肽(ATPase copper transporting beta, ATP7B)]和铜伴侣等。CTR家族包括CTR1~CTR6,铜的吸收过程首先由还原酶介导,还原酶将 Cu^{2+} 还原为 Cu^{+} ,随后CTR1特异性地将细胞外的 Cu^{+} 转运进入细胞内,CTR1是铜离子转运过程中最重要的运输工具,也是铜离子进入细胞内进行物质代谢的前提条件^[19]。1997年,Zhou和Gitschier^[20]在CTR1缺陷的酵母功能互补实验中第一次发现高亲和力人铜转运蛋白1(human copper transporter 1, hCTR1)基因。hCTR1基因位于9号常染色体(9q32),编码190个氨基酸残基,其含有3个假定的跨膜螺旋区域。该蛋白质氨基末端有2个蛋氨酸富集区域,这些蛋氨酸残基构成MXXM或MXM的特征序列,能够从细胞外的介质中特异性结合铜离子。CTR1的表达易受细胞内铜离子浓度的影响,铜离子浓度低时CTR1的表达水平明显增高,而在高浓度铜离子环境中其表达则会受到抑制。CTR1基因敲除小鼠的胚胎成纤维细胞在铜摄取、铜与相关代谢酶结合方面均存在障碍;CTR1敲除的小鼠早期胚胎表现出生长速度较慢、神经外胚层和中胚层发育障碍等致死性特征^[21-22]。以上结果表明CTR1是哺乳动物不可或缺的、具有铜离子特异性及高亲和力的金属转运体。

1.3 铜稳态失衡相关疾病 在各种离子转运蛋白和复杂的铜结合蛋白的协调配合下,生物体内的铜离子浓度维持在极低水平并保持稳态;当某一调控环节出现异常,铜转运系统无法正常维系机体内铜稳态时,可能会导致各种疾病,并与肿瘤的发生、进展相关^[23]。铜离子缺乏和过量均产生危害,铜

摄入减少会导致中性粒细胞减少、贫血、肌张力减退、神经系统恶化、神经退行性疾病和严重的智力障碍;铜摄入过多主要引起肝脏、大脑及肾脏发生氧化还原性的铜中毒(如肝硬化)^[24]。门克斯病和威尔逊氏症就是由基因突变导致细胞铜离子稳态失衡造成的遗传性疾病,患者体内对铜离子的摄取和分布出现障碍,发生机制主要归结于 *ATP7A* 和 *ATP7B* 突变^[10]。Li 等^[25]发现,铜离子缺乏可能与阿尔茨海默病发病早期相关,而铜离子过剩主要与阿尔茨海默病的后期损伤关系密切。

越来越多的实验结果表明,铜在细胞代谢及癌细胞的增殖、迁移中发挥了重要作用,铜离子和铜蛋白水平的改变与肿瘤进展关系密切^[26]。铜催化氧化还原反应,导致铜稳态失衡过程中活性氧产生过多,加速了肿瘤的生长转化及远处转移^[27]。许多类型的恶性肿瘤(脑瘤、多发性骨髓瘤、急性淋巴细胞白血病、肺癌、网状细胞肉瘤、宫颈癌、乳腺癌、卵巢癌和胃癌等)表现出肿瘤组织内铜含量的增加及患者血清铜水平的升高^[28]。铜相关抗癌药物在治疗癌症方面具有巨大潜能,近年来,已经研发出多种基于铜离子载体及铜离子螯合剂的铜相关抗癌药物。例如,铜离子螯合剂四硫钼酸盐(tetrathiomolybdate)可减少体内铜离子的含量,减缓肿瘤血管生成、抑制肿瘤生长,在多种肿瘤的早期临床试验中均取得了不错的疗效^[28]。此外,铜离子可介导细胞凋亡和自噬途径诱导细胞死亡。Tsvetkov 等^[11]在探究铜死亡的分子机制时发现,铜离子和铁离子等一样参与诱导细胞死亡,过量铜引起的线粒体蛋白聚集是一种特异性铜离子介导的细胞死亡机制。越来越多的证据表明,铜死亡可能在肿瘤微环境、炎症和肿瘤免疫中起着不可或缺的作用,这一发现有助于人们深入探究铜稳态失衡相关疾病,并可能为肿瘤治疗开发出新的临床策略^[1,11,29]。

2 CTR1 介导的铜死亡途径

2.1 铜离子载体诱导的细胞衰老及铜死亡 临床用于治疗不同类型癌症且应用较为广泛的铜离子载体是伊利司莫(elesclomol)。伊利司莫是一种双酰胺类化合物,其结合二价铜离子形成 1:1 的络合物,可增强紫杉醇的抗肿瘤活性。体外实验研究表明,伊利司莫可诱导癌细胞中活性氧的产生,是一种氧化应激诱导剂,能激活肿瘤细胞内的氧化还

原反应并产生细胞毒性^[30]。对于依赖线粒体代谢产生能量的恶性肿瘤,伊利司莫诱发铜死亡可能成为潜在的治疗方法。研究发现,线粒体代谢活跃程度越高,伊利司莫的临床治疗效果越好^[31]。

铜离子是各种生命活动的调节因子,有研究表明,铜离子在细胞内过度积累可以加速细胞衰老,并且相应的 *CTR1* 表达水平改变也影响铜离子在细胞内的分布^[12]。伊利司莫结合铜(250~500 $\mu\text{mol/L}$)可诱导某些类型的细胞过早衰老,如人二倍体成纤维细胞和胎儿肺成纤维细胞,而铜离子螯合剂白藜芦醇能够延缓这种衰老^[32]。此外,已证明人为干预走向衰老的人二倍体成纤维细胞内沉积了原先 2 倍浓度的铜离子,还伴随着铜调控基因、热激蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70)、金属硫蛋白 2A 及肌蛋白的 mRNA 转录水平上调^[33-34]。然而,铜死亡细胞的特征性改变包括 HSP70 的诱导表达,因此推测铜离子载体诱导的细胞衰老可能与铜死亡存在某种分子机制上的关联。

2022 年 Tsvetkov 等^[11]揭示了细胞依赖于铜离子并受其调控的新型死亡方式,细胞内的铜稳态失衡尤其是铜离子过载有可能会引起细胞铜死亡的发生。关于金属离子诱导细胞死亡的具体机制已有报道,主要包括诱导细胞凋亡、活性氧形成、抑制泛素化蛋白酶体降解等途径。然而铜离子载体诱导的细胞死亡并不是通过上述途径所引发,它主要是细胞内积累的过量铜与三羧酸循环过程中的脂化组分靶向结合,从而激活线粒体脂酰化蛋白的异常聚集、铁硫(Fe-S)簇蛋白的降解及 HSP70 的高表达,最终导致细胞毒性应激^[35]。*CTR1*、铁氧化还原蛋白 1 (ferredoxin 1, FDX1)、硫辛酸合成酶(lipoic acid synthetase, LIAS)等多个分子均能调控铜死亡活性。程序性细胞死亡方式包括细胞焦亡、自噬、坏死、凋亡、坏死性凋亡及铁死亡等,当研究者用这些死亡方式的抑制剂阻断铜死亡途径时,发现铜离子载体伊利司莫仍能发挥其细胞毒性效应,这说明铜死亡存在其特定的、不同于已知的细胞死亡类型的调控路径^[11]。此外,FDX1 和脂酰化蛋白的丰度与多种人类肿瘤高度相关,部分肿瘤细胞中表达大量脂酰化的线粒体蛋白质,而脂酰化蛋白水平高的细胞系对铜离子载体诱导的铜死亡更为敏感,因此利用铜离子载体靶向消灭肿瘤细胞可能成为未来癌症治疗的新策略^[36]。

2.2 CTR1参与调控铜死亡 CTR1是一种存在于细胞膜上的高亲和力铜吸收转运蛋白,作为细胞摄取铜离子的关键转运体,其表达变化影响铜离子在细胞内的分布。研究发现,电离辐射会诱导CTR1高表达,从而正向调控铜离子跨膜转运至细胞质,使铜离子在细胞内过量蓄积,最终触发细胞铜死亡^[12]。

Tsvetkov等^[36]通过体内外实验发现,铜离子载体诱导的细胞死亡机制与铜稳态失衡的遗传模型原理相同,通过铜离子载体伊利司莫可打破细胞内铜稳态,机制包括铜吸收基因*CTR1*与铜排泄基因*ATP7A*、*ATP7B*异常,其中*ATP7A*和*ATP7B*突变分别引起门克斯病和威尔逊氏症^[37-38]。

为了探索铜离子载体所致铜毒性的机制是否与铜代谢调控紊乱存在相同之处,研究者在人胚胎肾293T细胞和人肺腺癌细胞ABC1中过表达*CTR1*后,发现细胞对铜浓度的敏感性增加。外源性补充铜导致参与线粒体呼吸的蛋白质整体减少、蛋白脂酰化降低、铁硫簇蛋白水平降低、HSP70水平升高^[11]。在过表达*CTR1*的细胞中还发现,铁死亡、坏死及凋亡抑制剂均无法阻止铜离子诱导的细胞死亡;而使用铜离子螯合剂、敲除*FDXI*或*LIAS*基因均可以在一定程度上缓解铜死亡^[11]。以上结果说明,CTR1高表达可以增加细胞对铜离子的敏感性、加速铜离子的跨膜转运,而外源性添加铜离子即可触发细胞铜死亡。

研究表明,电离辐射诱导CTR1表达水平升高可能会使大量的铜离子进入细胞内,而过量的铜通过增加辐射诱导的活性氧破坏DNA等生物分子结构,最终影响细胞的生存能力^[39]。在此基础上,通过沉默CTR1干预电离辐射对CTR1的诱导作用,能减轻电离辐射后细胞内的铜蓄积毒性反应,从而增强细胞增殖活力与辐射抵抗。以上结果提示,CTR1可能是铜离子稳态失衡参与铜死亡及肿瘤细胞放射损伤的关键调节因子。

3 CTR1介导的铜死亡在肿瘤治疗中的潜在价值

与正常组织相比恶性肿瘤中的铜含量更高,在肺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、结直肠癌等患者的血清和肿瘤组织中铜含量增加^[40-41]。铜离子升高与肿瘤细胞增殖、血管形成、远处转移及耐药性相关,其能够直接结合并正向调节血管内皮生长因

子、TGF和成纤维细胞生长因子的表达,从而介导肿瘤组织血管生成^[42]。此外,铜诱导的氧化应激可破坏双链DNA或DNA修饰的分子结构,从而激活癌基因表达^[26]。促进铜离子吸收和排泄的CTR在肿瘤中同样发挥着重要作用,在宫颈癌中CTR1与ATP7A相互作用影响着肿瘤微环境重塑并参与癌症的发生、发展^[43]。CTR通过促进肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移在子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌等恶性肿瘤的发生、发展中发挥重要作用^[44]。因此,CTR相关基因将成为未来癌症研究的重点。综上所述,在一定浓度范围内铜可促进肿瘤细胞的增殖,肿瘤组织内铜缺乏会导致其生长受限,且铜离子螯合剂是有效的抗癌药物;超过一定浓度范围的铜则会触发细胞铜死亡,杀伤肿瘤细胞。CTR1的表达变化能引起细胞内不同程度的铜水平改变,是癌症诊断与治疗中值得关注的靶标。

铜离子过度蓄积会产生细胞毒性,增加细胞内铜离子浓度能够对癌细胞起到特异性杀伤作用。靶向敲低人宫颈癌和卵巢癌细胞中CTR1的表达,可使肿瘤细胞产生药物抵抗^[45]。Schoeberl等^[46]研究发现,CTR1在具有抗性的卵巢癌细胞中低表达,导致卵巢癌细胞摄铜能力下降,从而使得癌细胞内维持着较低浓度的铜离子以完成肿瘤组织的合成代谢,既避免了铜超载对癌细胞产生的毒性效应,又能满足肿瘤细胞生长所需的代谢活动。该结果提示,CTR1水平降低与卵巢癌患者的耐药性和不良预后有关。与之相反,电离辐射能够诱导CTR1高表达,卵巢癌患者可选择适宜剂量的放射治疗,并根据CTR1的剂量与时间响应关系适度上调CTR1蛋白的表达,以最大程度地触发辐照靶区内肿瘤细胞的铜死亡。

Sha等^[47]研究发现,ATP7A表达下调能够抑制乳腺癌细胞的增殖与迁移,这是由于ATP7A减少导致铜在癌细胞内富集激活铜死亡,对乳腺癌细胞产生细胞毒性效应。由此可见,铜离子是肿瘤维持生长代谢所必需的,但超过一定浓度又会激活相应的细胞死亡机制,限制肿瘤的进展。

铜死亡相关基因的突变及差异表达广泛存在于各种恶性肿瘤中,例如*FDXI*、*LIAS*、*CTR1*、二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶、二氢硫辛酰胺脱氢酶、脂酰转移酶1、丙酮酸脱氢酶E1亚基 $\alpha 1$ 、丙酮酸脱氢酶E1亚基 β 、*ATP7A*和*ATP7B*等基因参

与肿瘤细胞凋亡、增殖、侵袭、迁移、耐药等生物学行为^[48]。研究表明,肾细胞癌肿瘤组织内铜死亡相关基因 *CTR1* 及 *FDX1* 表达均降低,且与TNM分期、淋巴结转移及不良预后相关^[49]。因此对于部分癌症,铜死亡相关基因高表达可能预示着肿瘤对特定治疗方式敏感,而其低表达可能提示治疗效果较差^[50]。在铜死亡相关基因中,*CTR1* 表达减少与顺铂的化疗耐药相关^[51],提示 *CTR1* 可能在一定程度上对肿瘤细胞侵袭及迁移有抑制效果,推测该抑制作用与铜死亡机制相关。

4 小结和展望

铜是生物体内基础代谢过程中所必需的微量元素,作为多种酶的催化辅助因子参与了诸多重要的生理生化过程,包括线粒体电子传递链的能量产生(细胞色素C氧化酶)、活性氧的清除(*Cu/Zn-SOD1* 和 *Cu/Zn-SOD3*)、催化过氧化氢转化为氢氧化物(谷胱甘肽过氧化物酶)、黑色素(酪氨酸酶)的形成及铁氧化(铜蓝蛋白)。此外,铜还参与细胞信号通路转导、细胞分化和死亡、神经递质的生物转化及结缔组织成熟等过程。*CTR1* 介导的铜稳态调控机制不仅对于维系生物体内正常铜水平发挥着关键作用,还参与调控细胞铜死亡活性。

细胞死亡现已成为肿瘤研究的热点领域,也是癌症起源和发展的研究基础。铜死亡的确切机制尚不清楚,尽管硫酸途径已被证实在介导铜死亡中起关键作用。*CTR1* 很可能是新型的肿瘤治疗潜在靶点:肿瘤细胞在接受放疗过程中,肿瘤靶区接受较高剂量电离辐射诱导 *CTR1* 过表达,加速肿瘤细胞内的铜超载,从而激活铜死亡,达到消灭肿瘤细胞的目的。由于这些肿瘤类型的患者血清内存在较高浓度的铜含量,放射治疗后更容易出现过量铜离子蓄积于细胞内而发挥细胞毒性效应。

然而,铜死亡与铜离子诱导的细胞衰老之间存在何种分子机制上的相关性?铜离子浓度增高既能促进肿瘤细胞生长,又通过活化铜死亡途径抑制肿瘤细胞增殖、侵袭,如何界定铜离子对肿瘤细胞的双重效用?这些问题尚未可知。还需确定铜死亡机制中的关键调控因素,以在细胞、组织及系统层面理清铜毒性作用机制,从而识别并调节肿瘤相关铜依赖性细胞死亡分子信号,为临床肿瘤治疗开拓更广阔的研究思路。

[参考文献]

- [1] CHEN L, MIN J, WANG F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 378. DOI: 10.1038/s41392-022-01229-y.
- [2] JOMOVA K, MAKOVA M, ALOMAR S Y, et al. Essential metals in health and disease[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 367: 110173. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.110173.
- [3] JOMOVA K, VALKO M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease[J]. *Toxicology*, 2011, 283(2/3): 65-87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001.
- [4] CHEN J, JIANG Y, 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.
- [5] LALIOTI V, MURUAIS G, TSUCHIYA Y, et al. Molecular mechanisms of copper homeostasis[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14(13): 4878-4903. DOI: 10.2741/3575.
- [6] WANG Y, HODGKINSON V, ZHU S, et al. Advances in the understanding of mammalian copper transporters[J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(2): 129-137. DOI: 10.3945/an.110.000273.
- [7] SHRIBMAN S, POUJOIS A, BANDMANN O, et al. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(10): 1053-1061. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326123.
- [8] TESCHKE R, EICKHOFF A. Wilson disease: copper-mediated cuproptosis, iron-related ferroptosis, and clinical highlights, with comprehensive and critical analysis update[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4753. DOI: 10.3390/ijms25094753.
- [9] CICHON I, ORTMANN W, BEDNARZ A, et al. Reduced neutrophil extracellular trap (NET) formation during systemic inflammation in mice with Menkes disease and Wilson disease: copper requirement for NET release[J]. *Front Immunol*, 2020, 10: 3021. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03021.
- [10] MERCER S W, WANG J, BURKE R. *In vivo* modeling of the pathogenic effect of copper transporter mutations that cause Menkes and Wilson diseases, motor neuropathy, and susceptibility to Alzheimer's disease[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(10): 4113-4122. DOI: 10.1074/jbc.M116.756163.
- [11] 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.
- [12] MASALDAN S, CLATWORTHY S A S, GAMELL C, et al. Copper accumulation in senescent cells: interplay

- between copper transporters and impaired autophagy[J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 322-331. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.007.
- [13] RUIZ L M, LIBEDINSKY A, ELORZA A A. Role of copper on mitochondrial function and metabolism[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 711227. DOI: 10.3389/fmolb.2021.711227.
- [14] MONDOLA P, DAMIANO S, SASSO A, et al. The Cu, Zn superoxide dismutase: not only a dismutase enzyme[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 594. DOI: 10.3389/fphys.2016.00594.
- [15] KIM J S, KIM H, YIM B, et al. Identification and molecular characterization of two Cu/Zn-SODs and Mn-SOD in the marine ciliate *Euplotes crassus*: Modulation of enzyme activity and transcripts in response to copper and cadmium[J]. *Aquat Toxicol*, 2018, 199: 296-304. DOI: 10.1016/j.aquatox.2018.03.020.
- [16] SOLIER S, MÜLLER S, CAÑEQUE T, et al. A druggable copper-signalling pathway that drives inflammation[J]. *Nature*, 2023, 617(7960): 386-394. DOI: 10.1038/s41586-023-06017-4.
- [17] ZHOU Q, ZHANG Y, LU L, et al. Copper induces microglia-mediated neuroinflammation through ROS/NF- κ B pathway and mitophagy disorder[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 168: 113369. DOI: 10.1016/j.fct.2022.113369.
- [18] CHEN L, WU Q, LIN C, et al. Integrative analysis of copper dysregulation and cuproptosis in postnatal hematopoiesis[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2025: S2095-9273(25)00531-6. DOI: 10.1016/j.scib.2025.05.019.
- [19] REN F, LOGEMAN B L, ZHANG X, et al. X-ray structures of the high-affinity copper transporter Ctr1[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1386. DOI: 10.1038/s41467-019-09376-7.
- [20] ZHOU B, GITSCHIER J. hCTR1: a human gene for copper uptake identified by complementation in yeast[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(14): 7481-7486. DOI: 10.1073/pnas.94.14.7481.
- [21] LEE J, PETRIS M J, THIELE D J. Characterization of mouse embryonic cells deficient in the Ctr1 high affinity copper transporter. Identification of a Ctr1-independent copper transport system[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(43): 40253-40259. DOI: 10.1074/jbc.M208002200.
- [22] KUO Y M, ZHOU B, COSCO D, et al. The copper transporter CTR1 provides an essential function in mammalian embryonic development[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(12): 6836-6841. DOI: 10.1073/pnas.111057298.
- [23] CHENG F, PENG G, LU Y, et al. Relationship between copper and immunity: the potential role of copper in tumor immunity[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1019153. DOI: 10.3389/fonc.2022.1019153.
- [24] YANG L, YANG P, LIP G Y H, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in cardiovascular disease therapeutics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(9): 573-585. DOI: 10.1016/j.tips.2023.07.004.
- [25] LI X, CHEN X, GAO X. Copper and cuproptosis: new therapeutic approaches for Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1300405. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1300405.
- [26] JIANG Y, HUO Z, QI X, et al. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor theragnostic applications of copper complexes[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2022, 17(5): 303-324. DOI: 10.2217/nnm-2021-0374.
- [27] GE E J, BUSH A I, 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.
- [28] GUAN D, ZHAO L, SHI X, et al. Copper in cancer: from pathogenesis to therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114791. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114791.
- [29] ABDULLAH K M, KAUSHAL J B, TAKKAR S, et al. Copper metabolism and cuproptosis in human malignancies: unraveling the complex interplay for therapeutic insights[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e27496. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27496.
- [30] GUO B, YANG F, ZHANG L, et al. Cuproptosis induced by ROS responsive nanoparticles with elesclomol and copper combined with α PD-L1 for enhanced cancer immunotherapy[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(22): e2212267. DOI: 10.1002/adma.202212267.
- [31] ZHENG P, ZHOU C, LU L, et al. Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 271. DOI: 10.1186/s13046-022-02485-0.
- [32] MATOS L, GOUVEIA A M, ALMEIDA H. Resveratrol attenuates copper-induced senescence by improving cellular proteostasis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 3793817. DOI: 10.1155/2017/3793817.
- [33] BOILAN E, WINANT V, DUMORTIER E, et al. Role of p38MAPK and oxidative stress in copper-induced senescence[J]. *Age (Dordr)*, 2013, 35(6): 2255-2271. DOI: 10.1007/s11357-013-9521-3.
- [34] SCHECKHUBER C Q, GRIEF J, BOILAN E, et al. Age-related cellular copper dynamics in the fungal ageing model *Podospora anserina* and in ageing human fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4919. DOI: 10.1371/journal.pone.0004919.
- [35] LI S R, BU L L, CAI L. Cuproptosis: lipoylated TCA cycle proteins-mediated novel cell death pathway[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 158. DOI: 10.1016/j.sctt.2022.100015.

- 10.1038/s41392-022-01014-x.
- [36] TSVETKOV P, DETAPPE A, CAI K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(7): 681-689. DOI: 10.1038/s41589-019-0291-9.
- [37] BANDMANN O, WEISS K H, KALER S G. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 103-113. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70190-5.
- [38] HORN N, WITTUNG-STAFSHEDE P. ATP7A-regulated enzyme metalation and trafficking in the Menkes disease puzzle[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(4): 391. DOI: 10.3390/biomedicines9040391.
- [39] ZHONG L, DONG A, FENG Y, et al. Alteration of metal elements in radiation injury: radiation-induced copper accumulation aggravates intestinal damage[J]. *Dose Response*, 2020, 18(1): 1559325820904547. DOI: 10.1177/1559325820904547.
- [40] TISATO F, MARZANO C, PORCHIA M, et al. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies[J]. *Med Res Rev*, 2010, 30(4): 708-749. DOI: 10.1002/med.20174.
- [41] WANG Y, PEI P, YANG K, et al. Copper in colorectal cancer: from copper-related mechanisms to clinical cancer therapies[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(6): e1724. DOI: 10.1002/ctm2.1724.
- [42] RIGIRACCILO D C, SCARPELLI A, LAPPANO R, et al. Copper activates HIF-1 α /GPER/VEGF signalling in cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33): 34158-34177. DOI: 10.18632/oncotarget.5779.
- [43] SU Y, ZHANG X, LI S, et al. Emerging roles of the copper-CTR1 axis in tumorigenesis[J]. *Mol Cancer Res*, 2022, 20(9): 1339-1353. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-22-0056.
- [44] ZHAO Q, QI T. The implications and prospect of cuproptosis-related genes and copper transporters in cancer progression[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1117164. DOI: 10.3389/fonc.2023.1117164.
- [45] ISHIDA S, MCCORMICK F, SMITH-MCCUNE K, et al. Enhancing tumor-specific uptake of the anticancer drug cisplatin with a copper chelator[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(6): 574-583. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.04.011.
- [46] SCHOEBERL A, GUTMANN M, THEINER S, et al. The copper transporter CTR1 and cisplatin accumulation at the single-cell level by LA-ICP-TOFMS[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1055356. DOI: 10.3389/fmolb.2022.1055356.
- [47] SHA S, SI L, WU X, et al. Prognostic analysis of cuproptosis-related gene in triple-negative breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 922780. DOI: 10.3389/fimmu.2022.922780.
- [48] ZHANG X, TAO T, QIU Y, et al. Copper-mediated novel cell death pathway in tumor cells and implications for innovative cancer therapies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115730. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115730.
- [49] WANG Y, ZHANG X, CHEN G, et al. Integrated analyses reveal the prognostic, immunological features and mechanisms of cuproptosis critical mediator gene FDX1 in KIRC[J]. *Genes Immun*, 2023, 24(4): 171-182. DOI: 10.1038/s41435-023-00211-0.
- [50] XIA Y, LIU L, BAI Q, et al. Prognostic value of copper transporter 1 expression in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5791-5800. DOI: 10.3892/ol.2017.6942.
- [51] WANG X, LOU Q, FAN T, et al. Copper transporter Ctr1 contributes to enhancement of the sensitivity of cisplatin in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2023, 29: 101626. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101626.

[本文编辑] 尹 茶