·综　述·

铜元素体内代谢机制及其在相关疾病中的作用与治疗潜力

吴法然，孙书宏，葛　新*

南京医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学系，江苏　南京　211166

［摘　要］　文章系统阐述了人体必需微量元素铜的代谢机制（包括摄取、分布、储存、排出及稳态调控），强调其通过铜离子与亚铜态（或Cu^+）氧化还原转换参与多种生化反应、维持蛋白质结构与功能的作用，以及过量游离铜诱导活性氧产生进而引发细胞损伤的病理基础。重点分析了铜稳态失调与肝脏疾病、神经退行性疾病、心血管疾病、铜相关遗传病变等多种病理状态的关联，并深入探讨了铜在癌症信号通路中促进肿瘤发生、增殖、血管生成及转移的作用，特别是“铜增生”介导的恶性转化机制。进而，综述了以铜螯合剂、铜离子载体、铜基配合物等铜靶向抗癌治疗策略的研究进展与临床应用潜力。最后，文章指出当前铜靶向疗法面临的核心挑战，包括在不同癌症类型和患者群体中的疗效异质性，以及铜信号网络机制尚未完全明确，并展望精准医学应用、药物联合治疗、新型药物研发等未来研究方向，以期为深化铜相关疾病的病理认知及开发新的癌症治疗策略提供重要理论参考。

［关键词］　铜；微量元素；铜代谢；铜稳态；疾病；肿瘤治疗
［中图分类号］　R363　　［文献标志码］　A　　［文章编号］　1007-4368（2026）09-1366-17
doi：10.7655/NYDXBNSN260042

The *in vivo* metabolic mechanism of copper and its therapeutic potential in related diseases

WU Faran，SUN Shuhong，GE Xin*

Department of Nutrition and Food Hygiene，School of Public Health，Nanjing Medical University，Nanjing 211166，China

［**Abstract**］　This review systematically elucidates the metabolic mechanisms of essential trace element copper in humans，including absorption，distribution，storage，excretion，and homeostatic regulation. It emphasizes copper’s role in participating in various biochemical reactions and maintaining protein structure and function through the redox conversion between cupric ions and cuprous state（or Cu^+），as well as the pathological basis by which excessive free copper induces the production of reactive oxygen species and thereby triggers cellular damage. The review emphasizes the association of copper homeostasis dysregulation with multiple diseases，such as liver disorders，neurodegenerative conditions，cardiovascular diseases，and copper-related genetic diseases. It further explores copper’s role in cancer biology，particularly its promotion of tumor initiation，proliferation，angiogenesis，and metastasis *via* signaling pathways，with a focus on the“copper proliferation”-mediated malignant transformation mechanisms. Additionally，recent advances and clinical potential of copper-targeted anticancer strategies，including copper chelators，ionophores，and complexes are discussed. Finally，the article addresses current challenges in copper-targeted therapies，such as therapeutic heterogeneity across different cancer types and patient populations，and the incomplete understanding of copper signaling networks. Future perspectives are provided，highlighting precision medicine approaches，combination therapies，and novel drug development，aiming to deepen the understanding of copper-related pathology and foster the development of innovative cancer treatments.

［**Key words**］　copper；trace element；copper metabolism；copper homeostasis；disease；cancer therapy
［J Nanjing Med Univ，2026，46（09）：1366-1382］

［基金项目］　国家自然科学基金（82372829，82573035）；江苏省自然科学基金（BK20240130）
*通信作者（Corresponding author），E-mail：xinge@njmu.edu.cn（ORCID：0000-0003-4825-6534）

铜作为人体必需的过渡金属，其独特的氧化还原特性[Cu（Ⅰ）与Cu（Ⅱ）的相互转换]使其成为多种生化反应的核心参与者[1]，不仅为铜-锌超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、细胞色素C氧化酶（cytochrome C oxidase，CCO）等关键蛋白提供结构支撑与功能保障[2]，更是线粒体呼吸链等细胞代谢过程不可或缺的成分。然而，铜的“双刃剑”效应同样显著——过量游离铜通过芬顿反应产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），会对细胞内蛋白质、核酸和脂质造成氧化损伤，而铜稳态失衡则会引发一系列全身性病理改变。

铜代谢是一个包含摄取、分布、储存、排出的闭环系统。机体通过肠上皮细胞的特异性转运蛋白完成膳食铜的吸收，借助伴侣蛋白实现细胞内精准递送，进而依赖肝脏的储存与排泄功能维持全身稳态，同时通过负反馈调节等机制避免铜的蓄积或缺乏。这一复杂网络是铜发挥生理功能的基础。当这一稳态网络被打破，便会诱发多种疾病[3]，从遗传性铜代谢障碍，到常见的慢性疾病[如非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）、阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）、动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）]。铜稳态失调一方面直接诱导疾病发生发展，另一方面通过加剧氧化应激、干扰代谢通路等方式推动疾病进展。其在不同疾病中的作用机制既存在共性，又因器官特性呈现出独特性。

值得关注的是，铜在肿瘤发生发展中扮演的关键角色近年来成为研究热点。肿瘤细胞往往表现出异常的铜蓄积特征，而铜通过激活受体酪氨酸激酶、磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）-蛋白激酶B（protein kinase B，AKT）、核因子κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）等信号通路，可直接促进肿瘤细胞增殖、诱导血管生成以及增强肿瘤细胞转移能力。“铜增生”机制更揭示了铜依赖的恶性转化过程。铜稳态失调与肿瘤的发生发展密切相关，靶向铜稳态为肿瘤治疗提供了全新的研究方向。

基于铜在肿瘤中的促癌特性，针对性调控铜代谢的治疗策略应运而生[4-6]。铜螯合剂通过耗竭体内铜储备，可抑制肿瘤血管生成与信号通路激活。铜离子载体则利用肿瘤细胞对铜的依赖性，诱导铜过载引发的“铜死亡”。而铜基配合物与铂类药物的联合应用，更在克服化疗耐药方面展现出潜力，这些策略为癌症治疗提供了多元化的新思路。

综上，铜的代谢稳态与机体健康密切相关，铜稳态失衡与多种疾病的发生发展密切相关[7]。铜稳态失衡在肿瘤发生发展中的关键作用，更是为肿瘤的靶向治疗提供了理论支撑。深入解析铜代谢的调控网络、明确其在不同疾病中的作用差异、优化铜靶向治疗策略，不仅能深化对铜相关疾病病理机制的认知，更有望为临床治疗提供新的突破点。

1 铜的代谢途径

1.1 摄取

哺乳动物通过饮食获取铜元素，肝脏、甲壳类、红肉、牛奶、坚果及豆类等食物中铜含量较高。美国食品和营养委员会建议成年人每日铜摄入量为0.9 mg，多数成年人可通过日常饮食满足需求，孕妇及儿童婴幼儿则需增加摄入量。

消化道中，食物中的铜以Cu（Ⅱ）形式被肠上皮细胞吸收，可经二价金属转运蛋白1（divalent metal transporter 1，DMT1）直接摄取，但Cu（Ⅱ）需经细胞色素B还原酶（duodenal cytochrome b，DCYTB）及前列腺上皮抗原的六重跨膜蛋白家族（six-transmembrane epithelial antigen of prostate，STEAP）2~4还原酶转化为Cu（Ⅰ）后，才能被铜转运蛋白（copper transport protein，CTR）1高亲和力整合利用，这是传统的铜摄取途径（图1）。

CTR1依赖型摄取是外周组织获取铜的主要方式[8]，但肠上皮细胞的铜吸收过程更复杂。虽有研究显示CTR1定位于肠上皮细胞顶端膜，也有研究发现其同时分布于顶膜、基侧膜及细胞内。进一步研究证实，肠道铜吸收很大程度上不依赖CTR1，且抑制CTR1对铜积累无显著影响，这提示顶膜铜运输可能是由DMT1、其他转运蛋白介导或胞吞作用驱动的低亲和力过程[8]。推测仅有经CTR1转运的Cu（Ⅰ）具有生物利用度，其他途径吸收的铜会被隔离于亚顶膜囊泡而无法利用。肠上皮细胞特异性敲除CTR1的小鼠会出现严重铜缺乏，出生后约3周死亡，腹腔注射铜可缓解该缺陷；而系统性敲除CTR1导致小鼠胚胎期死亡，心脏特异性敲除则引发心脏肥大及铜积累减少，这些模型均证实了CTR1在中枢及外周铜吸收中的关键作用。

1.2 分布

铜离子被细胞摄入后，主要通过细胞质、线粒体及高尔基体3条途径靶向结合不同铜蛋白[1]。在细胞质中，铜伴侣蛋白（copper chaperone for superoxide dismutase，CCS）介导Cu（Ⅰ）负载并激活SOD1，这一功能已通过CCS敲除小鼠模型验证；同

时该模型也证实，CCS与SOD1在生殖细胞和神经元清除ROS中发挥关键作用。近期研究进一步发现，CCS可形成CTR1-CCS-SOD1复合体，从CTR1获取铜并传递给SOD1，且SOD1完全激活后会解除复合体的结合。

除CCS外，细胞色素C氧化酶铜伴侣蛋白（cytochrome C oxidase copper chaperone，Cox）17与抗氧化因子1（antioxidant 1，Atox1）也能介导CTR1来源的Cu（Ⅰ）转运[1]。其中，Cox17在细胞质与线粒体内膜间穿梭，可将Cu（Ⅰ）输送至线粒体内膜上的细胞色素C氧化酶合成蛋白（synthesis of cytochrome C oxidase，Sco）1或Sco 2，还可以把铜传递给Cox2上的铜A（CuA）位点，还能向Cox11输送铜以供给Cox1的铜B（CuB）位点，而Cox1、Cox2是氧化磷酸化关键酶CCO的亚单位，因此Cox17介导的铜转运对CCO生物合成至关重要。Atox1则将铜传递给P1B型ATP酶，包括ATP酶铜转运蛋白α（ATPase copper transporting alpha，ATP7A）和ATP酶铜转运蛋白β（ATPase copper transporting beta，ATP7B），这些ATP酶可定位于反面高尔基体网状结构（trans golgi network，TGN）或细胞膜，负责将Cu（Ⅰ）泵至膜另一侧，其中TGN上的ATP7A、ATP7B能协助铜装载到SOD3、铜蓝蛋白（ceruloplasmin，CP）等铜蛋白，再经分拣运输至特定细胞器或分泌到细胞外。

值得注意的是，细胞膜上ATP7A与ATP7B的转运功能对铜的全身分布至关重要。在肠上皮细胞中，大部分吸收的Cu（Ⅰ）需通过Atox1/ATPase通路分泌至血液循环以到达其他组织。与其他细胞不同，肠上皮细胞中大量ATP7A会重定位至基底外侧膜，像在TGN膜上一样接收Atox1传递的Cu（Ⅰ）并介导其进入血液。小鼠模型显示，Atox1/ATP7A途径缺失会导致铜分布异常，进而引发多器官病理改变。

1.3　储存

生理条件下，健康成人体内铜总量约80 mg，眼睛、心脏、肝脏及大脑中铜浓度最高[9]，其中肝脏是门静脉铜的主要接收与储存器官。肝细胞内多余Cu（Ⅰ）可与金属硫蛋白（metallothionein，MT）结合或储存于溶酶体；ATP7A在多数组织中表达，而在肝脏中其功能由同源蛋白ATP7B替代[1]，且心肌特异性敲除CTR1的小鼠中，肝脏ATP7A表达会显著升高。

肝细胞中大部分铜通过Atox1/ATP7B/高尔基体途径靶向CP，后者分泌入血后可将Fe^{2+}氧化为Fe^{3+}，进而促进铁的吸收与动员。正常血清铜浓度约109 μg/100 mL，其中90%与CP结合，剩余Cu（Ⅰ）则与白蛋白或游离氨基酸结合[9]。

由于游离Cu（Ⅰ）可能通过产生ROS引发细胞损伤，细胞内过量Cu（Ⅰ）需被MT和谷胱甘肽（glutathione，GSH）等分子螯合。MT是由MT1~4基因编码的低分子质量蛋白家族，金属离子增加可诱导其表达，其61~68个氨基酸残基中含20个半胱氨酸（分布于α、β结构域），巯基可螯合CTR1摄取的大部分Cu（Ⅰ）以降低毒性。

GSH是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的三肽，经γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶与GSH合成酶催化合成（非核糖体合成）。与MT类似，GSH可结合Cu（Ⅰ）以缓冲过量离子，且可能是Cu（Ⅰ）进入细胞后的首个受体，后续再将其传递给伴侣蛋白或交由MT螯合；同时，GSH能维持ATP7A和ATP7B N端半胱氨酸的氧化还原状态，这对ATP酶介导的Cu（Ⅰ）输出至关重要。

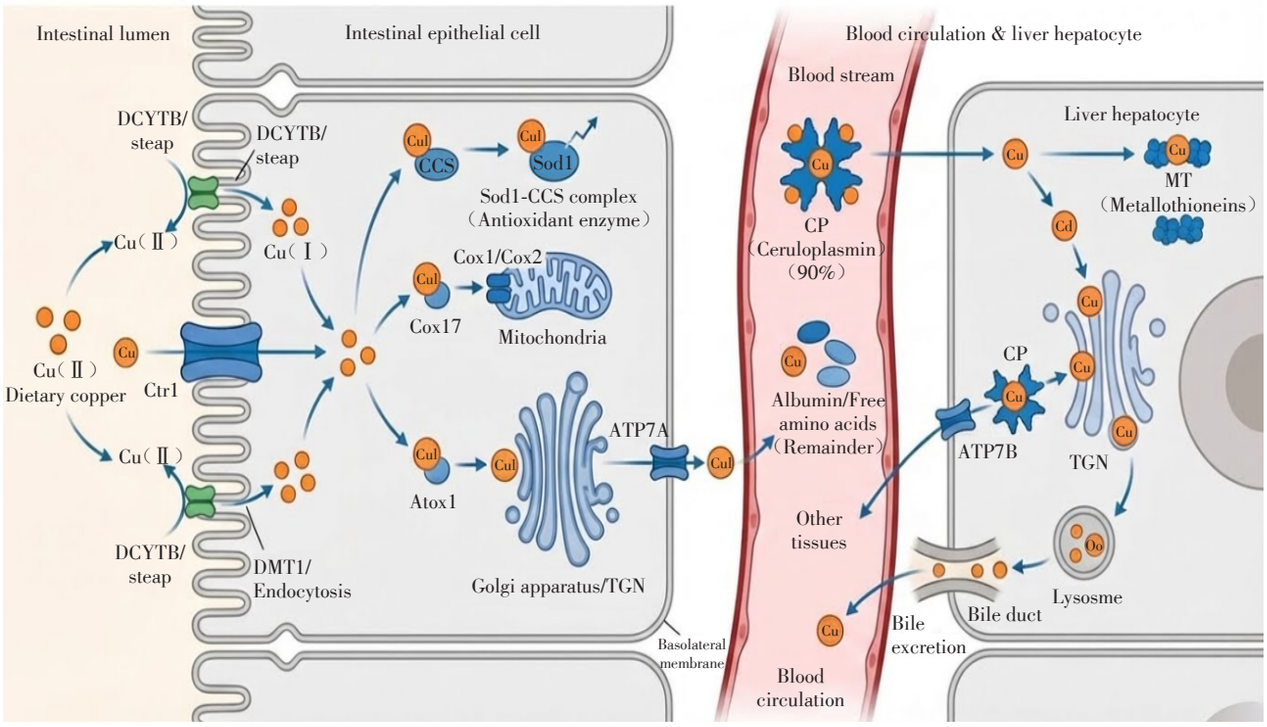
1.4　外排

铜离子可以通过多种途径被细胞排出体外。在所有类型细胞中，ATP7A或ATP7B在TGN处将铜离子加载至各类铜转运蛋白上，随后这些载铜蛋白被分泌出细胞。在肠上皮细胞中，摄取的Cu（Ⅰ）可以直接通过位于基侧膜上的ATP7A泵送入血液；这些铜离子随后可以依赖CTR1被肝细胞吸收。在肝细胞内，CP在TGN处合成并装载Cu（Ⅰ）；这些全活性CP随后连同其上结合的Cu（Ⅰ）形成复合物被包裹在囊泡中运送到细胞膜，通过胞吐作用释放到血液中，进而通过血液循环被其他组织回收利用（图1）。

当细胞内铜水平升高时，肝细胞内的ATP7B会从高尔基体转位至溶酶体，并将铜输入到溶酶体内腔。此后，溶酶体内的ATP7B协同p62蛋白触发胞吐作用，将多余的铜排入胆汁，随后经胆汁通过消化道循环或排泄到体外。肝细胞顶膜上的ATP7B也能直接将亚铜离子泵入胆汁中，以便通过消化道进行再循环或排泄。ATP7B在铜排泄中的重要性已在同源重组或随机突变产生的小鼠模型中得到了验证。

1.5　铜稳态与铜感知

哺乳动物的铜稳态包含细胞稳态与系统分布两方面，细胞内铜稳态通过调控铜摄入及解毒相关基因实现。细胞膜上的哺乳动物CTR1丰度受细胞内铜浓度负反馈调节：铜水平升高时，CTR1会从细胞膜移除并经内化或内吞降解；胞外铜浓度降低时，内化的CTR1可再循环回细胞膜。这一机制或可解释膳食铜剂量对肠上皮细胞吸收效率的影响：



Mechanisms of copper absorption, distribution, and excretion in the mammal digestive tract.

图1　机体内铜的摄取与外排途径

Figure 1　Copper uptake and efflux pathways in the body

铜耗竭时吸收比例增加且极少经消化道排泄，长期高铜饮食则会显著降低吸收效率。

另一方面，细胞内高浓度铜可增强MT1、MT2基因转录以清除过量铜，该过程由间接受铜调控的转录因子金属调节转录因子1（metal regulatory transcription factor 1，MTF1）介导。此外，细胞内的Atox1不仅是CCS，还可作为铜依赖性转录因子，在铜刺激下向核内转运并结合细胞周期蛋白D1、SOD3等基因启动子，但其转录因子功能是否参与铜稳态仍不明确。另有证据显示，MT1基因含4个功能性金属应答元件（metal response element，MRE），转录因子Nrf2对铜增加时MRE介导的MT1转录至关重要；而细胞内铜及其他金属离子浓度较低时，无金属结合的MT易被蛋白水解，导致其水平与功能下降。

早期研究通过监测铜的天然稳定同位素（^{63}Cu、^{65}Cu）发现，饮食铜限制可诱导器官特异性铜保留，大脑、心脏等器官保留效率极高，肝脏则在大量铜流失后才启动保留。肝脏及肝内ATP7B对系统铜稳态至关重要：肠上皮细胞吸收的铜经血液输送至肝脏后，在基础铜浓度下，ATP7B定位于TGN，将Cu（Ⅰ）装载至CP以介导循环回收；高铜浓度时，ATP7B转位至顶面或溶酶体，通过胆汁排泄铜。值得注意的是，心脏特异性敲除CTR1的小鼠中，肝脏和肠道ATP7A表达显著上调，这提示外周组织的铜需求可通过未知机制被感知，进而上调肝脏与肠道ATP7A表达以促进铜分布。

1.6　铜的协同与拮抗

铜元素生理功能的正常发挥及机体稳态的维持，依赖其他元素、生物分子的协同作用；而元素间的拮抗效应则可能打破铜稳态，引发生理功能紊乱，二者共同构成铜参与生命活动的核心调控网络。

协同作用是铜实现生理功能、维持机体平衡的关键，主要体现为铜与其他必需微量元素的配合，形成功能互补、协同增效的作用体系，保障各项生命活动有序开展。已有研究表明，铜与其他必需微量元素的协同作用具体表现为多方面：铜与锌共同参与胞质Cu/Zn-SOD的构成，其中铜作为该酶的活性中心负责催化超氧阴离子的清除，锌则承担稳定蛋白酶空间构象的作用，二者协同构建起机体胞质层面的抗氧化防御屏障，减轻氧化应激对细胞的损伤，是机体抗氧化系统正常运转的核心基础[10]。铜与铁协同作用同样不可或缺，铜通过其核心含铜酶CP，介导Fe^{2+}向Fe^{3+}的氧化，促进铁与转铁蛋白的结合及转运过程，进而保障血红蛋白的合成与机体氧运输功能的正常实现，二者的协同作用是维持机体正常造血功能的关键，任一元素缺乏均会导致铁代

谢紊乱，进而影响造血过程的正常进行[11]。铜与锰也存在显著的协同效应，铜参与胞质Cu/Zn-SOD的构成，锰则参与线粒体锰超氧化物歧化酶（Mn-SOD）的合成，两种酶分别在细胞质与线粒体中发挥作用，协同构建起全细胞范围的抗氧化网络，全面清除机体代谢过程中产生的自由基，有效保护细胞免受氧化损伤[12]。

拮抗作用主要表现为不同元素间竞争结合位点、干扰吸收转运或引发毒性相互抑制，其中以铜与其他金属元素的拮抗最为典型，过度拮抗会打破铜稳态，引发生理异常。锌对铜具有显著拮抗作用，当机体摄入过量锌时，会诱导肠道黏膜细胞合成MT，该蛋白对铜的亲和力显著高于锌，可优先结合肠道内的铜离子，阻碍铜的肠道吸收并促进其排泄，长期过量摄入锌可能导致继发性铜缺乏，进而引发贫血、神经发育异常等病理改变[13]。与锌对铜的拮抗不同，铁对铜的拮抗作用主要发生在铜过量蓄积的状态下，生理剂量范围内铜与铁呈现协同作用，而铜过量时可通过芬顿反应生成大量羟基自由基，引发氧化应激反应，损伤铁代谢相关蛋白（如转铁蛋白、铁蛋白等），干扰铁的正常转运与储存过程，导致铁在组织中的异常沉积，进而引发组织损伤[14]。除此之外，铜与汞、镉、铅等重金属离子也存在拮抗关系，铜可与这类重金属离子竞争机体中的结合位点（如MT、酶活性中心等），从而减少重金属在体内的蓄积，降低其毒性作用，但需注意，铜自身过量蓄积也会产生氧化毒性，因此需严格维持二者的拮抗平衡。

2　铜相关疾病

铜稳态失衡引发的铜代谢异常主要表现为铜缺乏与铜过载两种核心形式，二者虽表现形式截然相反，却均会通过差异化的分子调控机制，在肝脏、神经、心血管等多个机体关键系统中诱发一系列病理改变，成为各类疾病发生的核心病理诱因，同时进一步推动疾病的进展与恶化[15-16]。铜稳态失衡所介导的这两类代谢异常，看似是独立的病理状态，实则共同构成了铜相关疾病的核心发病基础，也让原本累及不同器官、临床表现迥异的各类疾病，因铜代谢的异常调控形成了内在的病理关联，为从铜代谢调控角度开展疾病研究与靶向干预提供了重要的理论支撑。

2.1　肝功能障碍

NAFLD是以肝脏脂肪蓄积为核心特征的疾病谱，涵盖非酒精性单纯性脂肪肝与非酒精性脂肪性肝炎，可进展为肝硬化及肝细胞癌。流行病学数据显示，全球NAFLD患病率接近30%，是目前最常见的慢性肝病，且被认为是代谢综合征的肝脏表现[17]。

NAFLD的发病机制尚未完全明确，但铜稳态失衡与其密切相关。动物实验显示，NAFLD模型肝脏铜含量降低，人体研究也证实，成人及儿童NAFLD患者的血清、肝脏及毛发中均存在铜缺乏[18]。铜缺乏可下调线粒体及过氧化物酶体中游离脂肪酸的β氧化，还会导致线粒体形态与功能异常，进一步限制脂肪酸β氧化并促进肝细胞脂肪变性。铜缺乏与NAFLD进展呈正反馈循环，补铜可恢复脂肪酸氧化并减轻肝脏脂质沉积。

铜死亡已被证实是驱动NAFLD从单纯脂肪变性向脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）、肝纤维化进展的关键机制，且相关研究已从机制解析向靶向治疗转化（图2，表1）。NAFLD患者肝脏存在明显铜稳态失衡，表现为铜摄取蛋白SLC31A1上调、排泄蛋白ATP7B下调，肝细胞铜过载后激活铁氧还蛋白1（ferredoxin 1，FDX1）依赖性铜死亡通路，诱导线粒体脂酰化蛋白聚集、铁硫簇蛋白降解，引发肝细胞死亡并释放损伤因子，形成“铜死亡-炎症”正反馈环，同时推动肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）活化与肝纤维化[19]。临床研究证实铜死亡核心基因[FDX1、二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶（dihydrolipoamide S-acetyltransferase，DLAT）等]可作为NASH诊断标志物[20]。而治疗领域取得重要突破：大蒜活性成分DATS可通过调控RAB18相分离抑制HSC脂滴自噬，特异性诱导活化HSC铜死亡以减轻肝纤维化[21]；铜螯合剂、FDX1抑制剂等可抑制肝细胞铜死亡，为NAFLD/NASH提供新的靶向干预方向，且铜死亡与铁死亡的联合调控被证实能更有效地延缓疾病进展。

2.2　神经退行性疾病

2.2.1　AD

AD是最常见的神经退行性疾病，其核心病理特征为灰质中淀粉样斑块与神经原纤维缠结沉积，这源于淀粉样前体蛋白（amyloid precursor protein，APP）异常加工导致的β-淀粉样蛋白（amyloid-β，Aβ）聚集及微管相关Tau蛋白异常聚集。越来越多的证据表明，铜稳态失衡与AD发病机制密切相关，且铜可与Aβ、Tau等关键病理因子相互作用[22]。值得注意的是，血清游离铜水平随年龄增长升高，AD患者血清总铜及游离铜水平均高于健康对照组，且

其老年斑中检测到高浓度铜。过量铜能以高亲和力与Aβ肽结合，促进Aβ聚集并增强神经毒性，还可诱导神经毒性二酪氨酸连接β-淀粉样二聚体形成，阻碍其降解为单体，进而参与淀粉样沉积；而体外实验中，从Aβ肽中螯合铜可抑制其积累、促进降解，同时减少羟自由基产生及氧化损伤，最终降低细胞死亡（图2，表1）。铜-Aβ/Tau相互作用将金属稳态失衡与神经退变直接耦合，去铜策略被视为延缓AD进展的潜在突破口。

研究表明，铜死亡同样是AD神经元损伤、疾病进展的重要机制。AD患者脑内不稳定铜水平升高，Aβ1-42可上调CTR，导致神经元铜过载，诱发DLAT寡聚化、铁硫簇蛋白丢失，抑制线粒体呼吸并加剧氧化应激，最终导致神经元死亡[23]。铜螯合剂可缓解该进程，铜死亡相关基因也为AD诊断及靶向治疗提供了新方向。

2.2.2 肌萎缩侧索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis，ALS）

ALS是一种渐进性致死疾病，以运动神经元选择性退化引发肌肉无力、萎缩为核心症状。其中10%~20%为常染色体显性家族性病例，其余为散发性病例。在ALS病理过程中，CCS与SOD1的相互作用异常，会减少向线粒体的铜输送，导致稳定性差的SOD1积累，进而引发运动神经元毒性功能丧失效应；研究显示，过表达CCS会加速SOD1G93A突变小鼠的神经系统缺陷并缩短其寿命。

铜在ALS发病机制中的作用仍需深入探索，但已有研究揭示了部分关联：铜缺乏会增强突变SOD1的异常疏水性，加剧其相互作用受损及神经毒性，而补充铜可逆转该效应；SOD1G37R突变小鼠脊髓中，超50%的突变SOD1未充分结合铜，含铜化合物处理可降低金属缺陷型SOD1水平并增加完全结合铜的SOD1池（图2，表1）。此外，无论突变SOD1的铜结合能力如何，其在培养细胞及SOD1转基因小鼠脊髓中的聚集体均呈低铜状态，且铜缺乏程度与ALS临床严重程度相关。

铜过量还可能加剧氧化损伤，铜稳态失衡驱动突变SOD1毒性构象，精准调控铜浓度将减轻运动神经元代谢危机。同时，铜过量可通过靶向线粒体脂酰化蛋白、诱导铁硫簇蛋白失稳，触发FDX1依赖性铜死亡，加剧运动神经元损伤[22]。此外，铜死亡相关基因在ALS患者中存在显著表达异常，其突变谱分析为疾病发病机制解析及诊断靶点筛选提供了新依据[24]。

2.3 心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）

2.3.1 AS

AS是血管内膜脂质沉积相关的炎症性疾病，可致血管闭塞并促进CVD进展，其不稳定状态还可能引发斑块脱落与血管壁损伤。该病发展与铜稳态分子密切相关：过量低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）氧化是核心机制，ATP7A下调可减轻巨噬细胞THP-1细胞介导的LDL氧化并减少其浸润；ATOX1与ATP7A还共同参与铜诱导的血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell，VSMC）生长，而VSMC迁移是疾病及血管损伤后重塑的关键（图2，表1）。

铜可通过抑制炎症通路调控疾病，如Cu（Ⅱ）配位聚合物能抑制Notch信号通路，减少病变炎症；适量补充铜可降低内皮细胞死亡、缩小斑块[25]。膳食铜水平也影响疾病易感性：研究显示，兔子每日摄入1~3 mg铜可降低AS风险，缺乏或过量均会增加风险，但血管壁中铜减少的原因仍不明确。铜在AS中呈阶段依赖性双向作用，维持生理铜水平是预防血管重塑的关键。

铜死亡在驱动AS进展中主要介导血管内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞损伤，调控斑块稳定性。紊乱血流可诱导内皮细胞CTR1与线粒体铜转运蛋白SLC25A3相互作用，增加线粒体铜蓄积，触发脂酰化蛋白聚集、铁硫簇蛋白失稳，诱导内皮细胞铜死亡，进而加剧AS病变[26]。线粒体靶向铜螯合纳米颗粒能有效缓解紊乱血流诱导的铜死亡及AS进展，为靶向治疗提供新策略。此外，铜死亡相关基因可作为AS潜在诊断生物标志物，其调控网络为疾病机制解析提供了新视角[27]。

2.3.2 卒中

卒中是全球第二大死亡原因[28]，但铜与卒中的关联研究结论存在矛盾。一项纳入777例参与者的Meta分析显示，缺血性卒中患者血清铜水平显著高于对照组；而2013—2018年全国健康与营养检查调查的病例对照研究表明，卒中风险与膳食铜摄入量呈负相关[29]。此外，急性出血性卒中患者血清铜水平低于健康对照组，也有研究发现血浆铜仅与缺血性卒中高风险相关，与出血性卒中无关。

这些矛盾结果可能源于混杂因素调整差异，且鲜有研究系统评估铜与卒中亚型、阶段的关联，因此其具体作用机制尚未明确（图2，表1）。从保护作用来看，铜作为铜依赖性SOD和CP的辅助因子，参与细胞呼吸电子传递及代谢氧化反应[1]；其中Cu/Zn-

SOD1可将超氧阴离子解毒为过氧化氧，其过表达能降低ROS水平、增加神经干细胞存活，保护啮齿动物大脑免受缺血损伤，SOD1也可通过保护脑血管系统挽救卒中后大鼠大脑。

但铜也可能加重缺血性卒中：内皮祖细胞（endothelial progenitor cell，EPC）可促进缺血脑组织血管生成与内皮功能恢复，而铜能通过升高血小板反应蛋白-1水平抑制EPC功能，进而加重小鼠缺血性卒中。此外，一项纳入3 425例参与者的临床调查发现，血清铜与女性脂质水平呈正相关，提示铜可能通过影响脂质代谢诱发卒中，这一结论仍需前瞻性研究证实。铜水平与卒中风险呈双向关联，通过氧化应激与血管生成障碍双重机制加剧缺血-再灌注损伤，靶向铜稳态干预有望缩小梗死体积[30]。

铜死亡在卒中（尤其是缺血性卒中、心源性卒中）神经损伤及疾病进展中发挥关键作用，主要涉及铜稳态失衡、线粒体功能障碍及免疫微环境紊乱[31]。缺血性卒中后，铜稳态调控异常，ATP7A/B表达下调、CTR1介导的铜摄取增加，导致神经元铜过载，触发FDX1依赖性铜死亡，诱导线粒体脂酰化蛋白（DLAT、DLD等）异常聚集、铁硫簇蛋白失稳，加剧神经损伤[32]。心源性卒中时，11个铜死亡相关基因表达异常，可作为疾病分型及诊断的潜在靶点[33]。

2.3.3　心力衰竭（heart failure，HF）

HF影响全球超过6 400万人，发达国家成人患病率为1%~2%，且多数患者合并其他疾病。衰竭心肌常被比作“燃料耗尽的发动机”，核心原因是线粒体能量转换（生成ATP）能力受损，而铜作为线粒体中COX的关键组成部分，缺乏时会导致线粒体功能障碍[34]。研究显示，HF小鼠经5周饮食诱导铜缺乏后，会出现心肌功能障碍；而后续研究证实，铜缺乏诱导的HF具有可逆性——铜缺乏小鼠补充铜4周后，心脏舒张、收缩功能及对β-肾上腺素能刺激的迟钝反应均完全恢复，这提示β-肾上腺素能受体（β-adrenergic receptor，β-AR）信号转导异常可能参与HF发病，恢复该受体水平或为潜在治疗靶点（图2，表1）。

但另有研究呈现相反关联：一项纳入1 504例的Meta分析发现，血清铜水平高与HF显著相关；血清铜/锌比值升高不仅与肺癌、衰老、肺炎[35]、缺血性心脏病等相关，还与芬兰中老年男性HF风险增加有关[36]；同时，CP水平升高与HF风险增加及预后不良相关。目前，HF患者血清铜与心肌铜含量是否存在关联，仍需进一步探讨。铜缺乏损害能量代谢，铜过量促进氧化重塑；因此维持铜稳态对心肌收缩储备至关重要。

多组学及生物信息学研究发现，铜死亡相关含亮氨酸重复序列的免疫蛋白超家族基因（immunoglobulin superfamily containing leucine rich repeat，ISLR）在扩张型、缺血性心肌病相关HF中均显著上调，可作为跨病因HF的新型预测标志物[37-38]。治疗方面，铜螯合剂四硫钼酸盐（tetrathiomolybdate，TTM）可抑制心肌铜摄取、保护心功能；PPARα激动剂Pirinixic acid可通过下调ISLR表达，改善压力超负荷诱导的心功能障碍及心肌纤维化[38]，为HF靶向治疗提供新策略，同时铜死亡相关调控网络也为HF机制解析提供新视角。

2.4　遗传性神经病

2.4.1　门克斯病（Menkes disease，MD）

MD是由ATP7A基因突变引发的X连锁隐性遗传病，主要影响铜代谢。该突变会导致肠道功能性ATP7A缺失，造成肠上皮细胞铜蓄积、血液铜排泄减少，进而抑制铜依赖性酶活性，同时异常调控铜死亡通路相关分子（FDX1、DLAT等），最终引发细胞代谢紊乱与多系统损伤。MD具有致命性，患者多在幼年期死亡，核心症状包括智力发育迟滞、体温过低、神经元退变、骨折、毛发皮肤异常及广泛血管异常等。

大脑铜缺乏是MD的关键病理特征之一，会损害多巴胺β羟化酶（dopamine β-hydroxylase，DβH）等铜依赖性酶的功能，而DβH对神经递质合成至关重要。MD患儿的儿茶酚胺前体多巴胺羟基苯丙氨酸水平升高，提示DβH活性降低，进而导致突触形成与轴突生长受损，表现为肌张力低下和癫痫发作。此外，大脑中COX活性下降会引发线粒体功能障碍及脑内乳酸酸中毒，这也是神经元退变的重要原因。

除大脑外，MD患者的心脏、肝脏、肌肉、皮肤及结缔组织均存在铜水平降低。心脏铜缺乏与法洛四联症等先天性心血管畸形相关，可在新生儿期显现；而皮肤、肌肉及结缔组织中，ATP7A功能缺陷会导致脂氧合酶活性下降，使得弹性蛋白和胶原蛋白的赖氨酸、羟赖氨酸氧化受阻，减少共价交联物形成（该物质为组织提供张力与弹性），最终引发骨质疏松、皮肤松弛、动脉瘤及自发性骨折等结缔组织异常（图2，表1）。

系统性铜缺乏是MD多器官衰竭的根源，早期铜替代可显著改善神经与心血管预后。2026年1月，美国食品药品监督管理局批准全球首款MD靶向铜替代疗法Zycubo（铜组氨酸），通过皮下注射直接补

充生物可利用铜，绕过ATP7A缺陷的转运障碍，恢复铜稳态，间接调控铜死亡相关通路，显著降低患儿死亡风险。

2.4.2　威尔逊病（Wilson's disease，WD）

WD是由ATP7B基因突变导致的常染色体隐性遗传病，突变后ATP7B功能受损会阻碍铜排泄，使铜持续蓄积于大脑、肝脏等组织。健康个体肝脏铜含量通常<55 μg/g干重，而WD患者可超过250 μg/g干重。

WD患者以肝脏及神经系统症状为主要表现，铜毒性是器官损伤的核心原因，且肝脏常伴随DNA损伤、脂质过氧化及线粒体功能障碍（图2，表1）。其中，线粒体形态异常（如间质空间扩大、膜结构分离、大空泡形成）是WD早期肝损伤的标志性特征，肝脏症状可包括暴发性肝衰竭、血清氨基转移酶持续升高、黄疸及慢性肝炎。部分患者虽以神经系统症状为主，但仍存在肝脏铜蓄积，可能进展为肝硬化。

近年研究表明，WD患者肝脏过量铜可通过抑制核受体（nuclear receptors，NRS）功能及直接损伤线粒体引发病变。NRS作为配体依赖型转录因子参与基因表达调控，异常升高的铜会通过抑制NRS影响脂质代谢，而肝脏X受体（liver X receptor，LXR）是早期关键靶标。ATP7B缺陷小鼠给予LXR激动剂处理后，肝脏纤维化、炎症因子水平显著降低，功能及组织学表现改善。

铜蓄积既是WD发病的始动因子，也是肝脑损伤的核心介质；降铜治疗因此成为逆转病程的根本策略[39-40]。铜死亡相关分子（FDX1、DLAT等）可作为WD早期诊断及疗效监测标志物[41]，传统螯合剂、锌剂可通过调控铜稳态抑制铜死亡，FDX1抑制剂、线粒体靶向螯合剂及基因治疗联合铜死亡调控，为WD提供了更精准的新型干预策略。

2.4.3　亨廷顿病（Huntington's disease，HD）

HD是罕见的常染色体显性神经性遗传疾病，以精神、认知及运动功能渐进性丧失为特征，其病因是突变亨廷顿蛋白（Huntingtin，HTT）N端多聚谷氨酰胺重复序列异常扩展，主要导致纹状体和大脑皮层脑萎缩。神经元内突变HTT蛋白聚集会造成能量产生减少、氧化应激及神经退化[42]。

研究表明铜在HD发病中具有作用：HD患者及HD小鼠模型的纹状体中均检测到铜浓度异常升高。铜可与HTT蛋白N端组氨酸残基相互作用，促

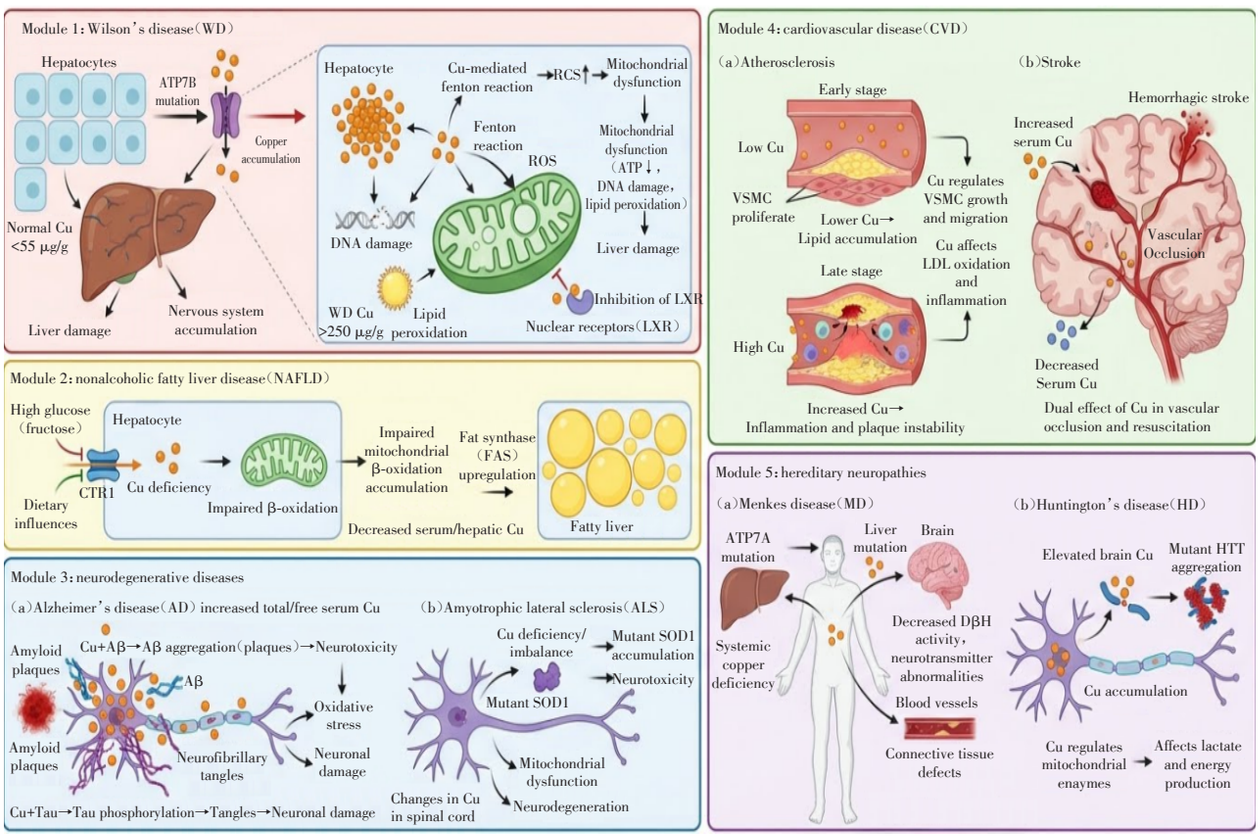


图2　铜相关疾病及分子机制

Figure 2　Copper-related diseases and molecular mechanisms

进其聚集，体外实验显示铜能结合含17~68个谷氨酰胺残基的HTT蛋白，而Fe、Zn无此结合能力，且铜螯合剂可抑制突变HTT聚集，补充铜则会促进聚集。

此外，铜可通过抑制琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase，SDH）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）等线粒体脱氢酶加速HD进展（图2，表1）。大脑中LDH对乳酸代谢至关重要，神经元依赖星形胶质细胞释放的乳酸供能，而HD患者纹状体的乳酸清除率显著降低，这与LDH抑制剂处理小鼠的神经元退化表型相似，提示铜可能通过抑制乳酸代谢关键酶参与HD发病。

纹状体铜升高与突变HTT聚集呈正反馈，去铜治疗可恢复能量代谢并减缓神经元丢失。相关基因可作为潜在标志物，铜螯合剂及HTT靶向制剂联合铜死亡调控，为HD治疗提供新方向[43]。

3　铜在肿瘤信号通路中的作用

铜稳态失衡引发的病理改变并非仅局限于肝脏、神经、心血管等经典器官系统的原发性疾病，其还通过调控氧化应激、细胞代谢、信号通路等核心生物学过程的共性机制，与细胞的异常增殖、恶性转化密切关联[44]。肿瘤细胞作为代谢异常的增殖型细胞，对铜的摄取、蓄积及利用模式与正常细胞存在显著差异[45]，铜在肿瘤微环境及细胞内的异常稳态，成为推动肿瘤发生、发展、血管生成及转移的重要驱动力，也让铜代谢调控成为肿瘤靶向治疗的重要研究方向。

大量研究表明铜可能参与细胞增殖相关信号通路的激活，结合并激活多个信号通路中的关键分子，导致肿瘤发生、细胞增殖、血管生成、肿瘤转移和糖酵解增强、脂质代谢重编程等改变（图3）。因此铜在癌症进展中的作用一直是肿瘤研究的热点。最近，许多研究揭示了不同癌症中铜代谢的独特模式。在包括乳腺癌、妇科癌、肺癌、胰腺癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、前列腺癌、胶质母细胞瘤、胆囊癌和血液恶性肿瘤在内的多种癌症组织及患者血清中均观察到铜浓度升高。

3.1　肿瘤发生与增殖

铜增生指铜依赖的细胞生长与增殖过程，涵盖肿瘤形成与增生两种情形，既包括铜通过信号通路产生的原发性、继发性效应，也包含酶促与非酶促形式的铜调控活性[46]。铜是受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）相关信号通路的关键参与者，无需配体即可结合RTK并诱导其磷酸化，进而激活下游细胞外信号调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK），最终促进细胞迁移与增殖[47]。同时，铜可通过PI3K-AKT通路实现下游激活：一方面直接激活PI3K以启动AKT，另一方面结合丙酮酸脱氢酶激酶1（pyruvate dehydrogenase kinase 1，PDK1）的组氨酸117/203位点导致AKT激活，双重途径共同促进癌细胞增殖与肿瘤生长，这也是铜增生介导细胞恶性增殖的核心分子基础。

铜还通过调控炎症及相关信号通路参与肿瘤发生：它与NF-κB通路相互作用，炎性细胞因子可升高细胞内铜水平并激活X连锁凋亡抑制蛋白（X-linked inhibitor of apoptosis protein，XIAP），进而促进NF-κB激活与肿瘤发生[48]；此外，丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路的激活依赖铜离子，铜可直接结合丝裂原活化蛋白激酶激酶1（mitogen-activated protein kinase kinase 1，MEK1），促进ERK1/2磷酸化并激活下游c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK），从而调节肿瘤生长，为铜增生驱动的肿瘤发生提供了炎症相关的通路支撑。

自噬通路的异常激活可帮助肿瘤细胞回收代谢废物、逃避凋亡并满足能量需求，而铜可直接结合Unc-51样自噬激活激酶（unc-51 like autophagy activating kinase，ULK），调控自噬相关蛋白13（autophagy related 13，ATG13）的磷酸化与激活，促进自噬复合体形成并推动肿瘤生长。在B-Raf原癌基因驱动的肺腺癌细胞中，CTR1缺失会导致铜浓度下降，直接造成MEK1/2和ULK1/2这两种关键激酶功能降低[49]，而铜的蓄积则会通过激活该类激酶，持续推动铜增生依赖的肿瘤细胞恶性增殖。

3.2　血管生成与转移

铜在肿瘤血管生成与转移中发挥关键作用。血管生成方面，铜可直接刺激血管内皮细胞增殖与迁移，这是肿瘤血管生成的起始步骤[50]；同时能激活碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）及白介素（interleukins，IL）-1、IL-6、IL-8等多种促血管生成因子。此外，铜与缺氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor 1 subunit alpha，HIF-1α）通路关联紧密：通过依赖CCS的方式介导HIF-1α与靶基因启动子结合，上调其表达，且在常氧条件下也能增强HIF-1α稳定性，促进VEGF等基因表达以诱导血管生成。并且，ATOX1可作为

表1 铜相关疾病病理及其发病机制

Table 1 Pathology and pathogenesis of copper-related diseases

Disease category	Disease	Pathology	Molecular pathogenesis
Hepatic dysfunction	Non-alcoholic fatty liver disease（NAFLD）	① Hepatic fat accumulation; ② Potential progression to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma; ③ Copper deficiency in patients	Copper homeostasis imbalance: copper deficiency inhibits fatty acid β-oxidation, promotes lipogenesis, induces oxidative stress, inflammation and insulin resistance; high fructose intake reduces copper absorption
Neurodegenerative diseases	Alzheimer's disease（AD）	① Presence of amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the gray matter; ② High copper concentration in senile plaques	Copper homeostasis imbalance: excess copper promotes Aβ peptide and Tau protein aggregation, activates inflammatory pathways, impairs Aβ clearance capacity, and enhances neurotoxicity
	Amyotrophic lateral sclerosis（ALS）	① Selective degeneration of motor neurons muscle weakness and atrophy; ② ALS associated predominantly with SOD1 gene mutations	Copper homeostasis disorder: abnormal mitochondrial copper transport, insufficient copper binding of mutant SOD1 protein enhances neurotoxicity, and cerebrospinal fluid copper levels are elevated in some patients
Cardiovascular disease	Atherosclerosis	① Lipid deposition and inflammatory response in the vascular intima; ② Vascular occlusion; ③ Association between plaque stability heterogeneity and copper content	Copper modulates disease progression by regulating LDL oxidation, VSMC proliferation and inflammatory pathways; dietary copper deficiency or excess increases disease risk, and copper levels vary across different disease stages
	Stroke	① Elevated serum copper in ischemic stroke; ② Decreased serum copper in hemorrhagic stroke; ③ Cerebrovascular injury and cerebral tissue ischemia-hypoxia	Copper, as an enzymatic cofactor, protects cerebral blood vessels; excess copper inhibits angiogenic cell functions, impairs lipid metabolism and exacerbates ischemic stroke
	Heart failure（HF）	① Myocardial dysfunction; ② Impaired mitochondrial energy conversion capacity; ③ Frequent comorbidity association	Copper deficiency causes abnormal mitochondrial CCO function, and disturbed copper transport impairs myocardial function; elevated serum copper and Cu/Zn ratio are associated with increased disease risk
Hereditary neuropathy	Menkes disease（MD）	① X-linked recessive inheritance; ② Systemic copper deficiency throughout the body; ③ Multiple system abnormalities involving the nervous, cardiovascular and connective tissues	ATP7A gene mutation causes intestinal copper absorption disorder, reduces the activity of copper-dependent enzymes, and induces neurodegeneration, cardiovascular malformations and connective tissue abnormalities
	Wilson's disease（WD）	① Autosomal recessive inheritance; ② Significantly elevated hepatic copper content; ③ Abnormal mitochondrial morphology; ④ Possible manifestations of liver failure; ⑤ Hepatitis or neurological symptoms	ATP7B gene mutation impairs copper excretion; copper accumulation inhibits nuclear receptor function, damages mitochondrial structure and function, and induces oxidative stress and cell apoptosis
	Huntington's disease（HD）	① Autosomal dominant inheritance; ② Striatal and cerebral cortical atrophy; ③ Loss of psychiatric, cognitive and motor functions	Abnormally elevated striatal copper promotes mutant HTT protein aggregation, inhibits mitochondrial dehydrogenases, impairs lactate metabolism, and exacerbates neurodegeneration

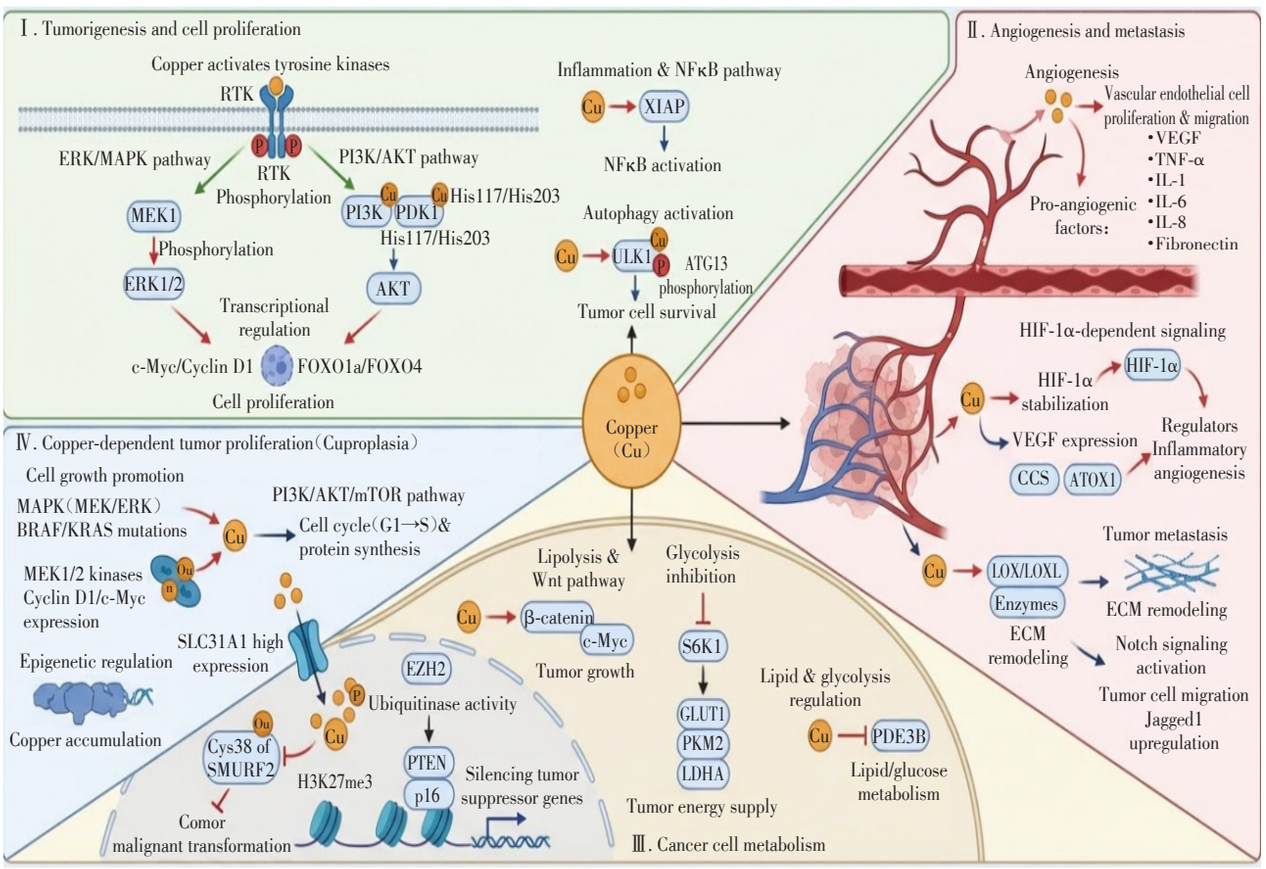
NADPH氧化酶的转录因子，促进炎症性新生血管形成；而铜依赖性蛋白SOD1能调节血管收缩与内皮功能，其过表达可刺激VEGF产生、增强FGF诱导的血管生成与肿瘤发展，活性降低则会导致血管收缩增加、内皮功能障碍及血管生成受损，进一步印证了铜稳态对铜增生介导血管生成的重要性。

在肿瘤转移方面，铜可通过激活代谢与增殖酶增强癌细胞转移能力。例如，铜是赖氨酰氧化酶（lysyl oxidase，LOX）和赖氨酰氧化酶样（lysyl oxidase-like，LOXL）蛋白的活性必需因子，这些蛋白能重塑细胞外基质，并构建适宜肿瘤发展的微环境。另外，铜还可促进细胞表面Notch配体Jagged1脱落，进而推动肿瘤细胞迁移，而Notch通路广泛参与恶性肿瘤发生发展，通常被认为是肿瘤抑制因子，铜对该通路的调控进一步放大了铜增生的促转移效应（图3）。

3.3　肿瘤代谢

已有研究报道了铜与脂解通路之间的强烈关联。Wnt信号通路维持人类细胞的更新平衡，其基因激活发挥促肿瘤生成作用。一个备受争议的问题是铜是否上调或下调c-Myc水平。先前的研究发现，通过二硫苏糖醇增加细胞内铜离子浓度导致Wnt通路中两个重要分子β-连环蛋白和c-Myc的表达下降，从而抑制肿瘤生长。然而，最近一项研究认为，铜通过促进c-Myc在苏氨酸58和丝氨酸62位点的磷酸化来提高其稳定性[51]。而c-Myc作为细胞增殖的核心调控因子，其表达与稳定性的调控直接影响铜增生的强度与进程。

肿瘤细胞代谢水平也对肿瘤的生物学行为产生影响，铜离子可以通过与脂质或糖代谢通路中相关分子的相互作用来调节肿瘤代谢。铜通过与降解cAMP的磷酸二酯酶3B（phosphodiesterase type 3B，PDE3B）的半胱氨酸残基相互作用来调节脂解。此外，铜也被认为抑制核糖体蛋白S6激酶K1（ribosomal protein S6 kinase K1，S6K1）及其下游糖酵解相关分子（包括GLUT1、PKM2和LDHA）的表达，从而抑制肿瘤生长。铜对肿瘤代谢的双向调节，最终会通过影响细胞能量供应与物质合成，调



Copper：orange/gold；Proteins/enzymes：blue；Signaling pathway components：green/purple；Activation pathways：red arrows；Inhibition：red blunt arrows

图3　铜在肿瘤信号通路中的作用

Figure 3　Rhe role of copper in cancer signaling pathways

控铜增生的进程，而铜增生的异常激活也会反向推动肿瘤代谢的重编程，形成恶性循环[52]。总之，铜在癌症信号通路和癌症特性中直接或间接发挥作用，其通过增殖、血管生成、代谢调控等多种途径介导的铜增生过程，是铜促肿瘤作用的核心体现。

4 铜相关潜在肿瘤治疗策略

结合当前对新发现的铜依赖性信号靶点和途径的最新研究进展，越来越多的研究聚焦于开发铜相关的治疗策略（表2）。由于铜在癌症进展中的关键作用，其正在成为抗癌治疗的一个有吸引力的靶点。目前有两种主要方法来调节铜平衡：铜耗竭的螯合剂和铜补充的离子载体，其中铜螯合剂可以结合铜并降低铜的生物利用度，而铜离子载体则可以将铜转运到细胞内，从而提高细胞内铜的水平。

4.1 铜死亡

铜死亡区别于凋亡、坏死、焦亡及铁死亡，其以线粒体代谢依赖为核心特征，通过铜离子介导的蛋白毒性应激引发肿瘤细胞死亡，同时参与肿瘤发生、发展及治疗应答的多环节调控[53]，呈现出显著的双向作用特征，为肿瘤精准治疗提供了全新的分子靶点与研究视角。铜死亡的核心分子机制在于，过量铜离子进入肿瘤细胞后，经FDX1还原为更具毒性的Cu（Ⅰ），Cu（Ⅰ）可直接结合线粒体三羧酸循环中的脂酰化关键酶（如DLAT、DLST），诱导这类蛋白通过二硫键发生寡聚化聚集，同时导致铁硫簇蛋白不稳定并降解，二者共同引发严重的蛋白质毒性应激，最终导致线粒体功能崩溃及肿瘤细胞死亡，这一过程依赖于线粒体电子传递链的活性，且无法被已知的其他细胞死亡抑制剂阻断。

在肿瘤发生发展过程中，铜死亡呈现出“双刃剑”式的双向调控作用。一方面，铜死亡可被肿瘤细胞利用形成抗凋亡优势，助力肿瘤进展：肿瘤细胞普遍存在铜代谢重编程，通过上调铜转运蛋白CTR1的表达增强铜摄取，并调整铜伴侣蛋白分布，优先满足自身快速增殖、血管生成及转移所需的能量与生物合成需求[54]。同时肿瘤细胞可通过多种机制抵抗铜死亡，其中缺氧微环境中的HIF-1α发挥关键作用，其通过双轴调控形成铜死亡抵抗屏障，既上调PDK1/3导致DLAT磷酸化并泛素化降解，又直接诱导MT2A表达，螯合线粒体内的铜离子，降低其生物可利用性[55]。此外Wnt/β-catenin通路激活、AKT1介导的FDX1磷酸化等也可赋予肿瘤细胞及肿瘤干细胞铜死亡抵抗能力，帮助肿瘤细胞逃避铜毒性损伤，促进肿瘤恶性进展与耐药性形成。

另一方面，铜死亡具有显著的抑瘤效应，其核心价值在于可特异性靶向杀伤肿瘤细胞：高代谢肿瘤细胞对铜死亡尤为敏感，且特定遗传背景的肿瘤细胞存在铜死亡脆弱性，如ARID1A缺失的肝细胞癌、携带SF3B1突变的急性髓系白血病，分别因对TCA循环高度依赖、铁硫簇蛋白生物合成缺陷而对铜超载诱导的铜死亡表现出高度敏感性[56]。同时铜死亡过程中肿瘤细胞会释放损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern，DAMP），作为“警报信号”招募并激活树突状细胞、细胞毒性T细胞等免疫细胞，将免疫抑制性的“冷”肿瘤微环境转化为免疫细胞浸润的“热”肿瘤，进一步强化抗肿瘤效应，为免疫联合治疗创造条件[57]。

4.2 铜螯合剂

铜螯合剂最初用于治疗铜在肝脏蓄积的常染色体隐性遗传病WD，后被证实可抑制血管生成、阻碍肿瘤生长转移，其抗肿瘤活性已在鳞状细胞癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤中得到广泛验证，代表性药物包括曲恩汀、TTM和D-青霉胺（D-penicillamine，D-pen）。

曲恩汀于1969年研发，铜螯合能力弱于D-pen但毒性更低，其多胺结构可螯合铜并通过尿液排泄。TTM是高特异性铜螯合剂，钼酸盐本身对铜亲和力极低，转化为TTM后可与Cu（Ⅰ）、Cu（Ⅱ）形成不溶性铜-钼-硫簇排出体外。D-pen是1953年分离的青霉素代谢副产物，属强效金属螯合剂，除铜外还可结合镍、锌、铅等二价阳离子，其细胞毒性与硫醇基团相关[2]；该药物可通过耗竭铜来延缓肿瘤生长，减少血管化及降低细胞间黏附分子/CD54表达，还能抑制LOX活性，损害胶原交联，降低VEGF表达，延缓胶质母细胞瘤进展。

铜螯合剂可通过抑制病变血管化延迟肿瘤转移，该作用已在兔VX2肿瘤、肝癌小鼠等模型中得到证实，其抗转移机制可能与阻止血管生成及宏观转移瘤形成相关的内皮祖细胞募集有关。在HER2/neu转基因小鼠中，铜耗竭可缩小肿瘤、抑制血管生成并阻碍微肿瘤向宏肿瘤进展；曲恩汀、D-pen和TTM在间皮瘤小鼠模型中也能抑制肿瘤生长与血管生成。

不同铜螯合剂的抗肿瘤作用具有特异性：曲恩汀可抑制IL-8表达，降低CD31水平并抑制内皮细胞增殖，在肝癌中发挥抗肿瘤作用；D-pen联合低铜饮食可降低胶质肉瘤移植瘤的重量与血管密度。TTM是研究最深入的铜螯合剂，在胰腺神经内分泌

表2　铜相关肿瘤治疗药物作用机制及其临床应用

Table 2　Mechanisms and clinical applications of copper-related tumor therapeutic drugs

Type of treatment	Representative drug	Core mechanism of action	Research/clinical application
Copper chelators	Trientine	①Chelates copper and promotes urinary excretion; ②Inhibits IL-8 and CD31 expression and endothelial proliferation; ③Inhibits angiogenesis to block tumor growth	①Originally used for Wilson's disease, with lower toxicity than D-penicillamine; ②Exhibits anti-tumor effects on hepatocellular carcinoma; ③Combination therapy can inhibit tumor angiogenesis in animal models
Copper chelators	Tetrathiomolybdate (TTM)	①Specifically chelates copper and forms insoluble complexes for excretion; ②Inhibits NF-κB activity and HIF-1α, regulating copper transport; ③Upregulates CTR1 to enhance the cytotoxicity of platinum-based chemotherapeutic agents	①Inhibits tumor growth and angiogenesis in multiple animal models; ②Phase Ⅱ trials show delayed progression of dermatofibrosarcoma protuberans, with potential for combination or adjuvant renal cancer therapy; ③Enhances the efficacy of platinum-based agents(e.g.,oxaliplatin) in various cancer models
	D-penicillamine (D-pen)	①Chelates copper and other cations; thiol group mediates cytotoxicity; ②Inhibits LOX activity and VEGF expression; ③Downregulates ATP7A to reverse resistance to platinum-based drugs	①Originally a penicillin metabolite, used for Wilson's disease; ②Slows glioblastoma progression; low-copper diet reduces tumor burden; ③Enhances oxaliplatin efficacy in cervical cancer
Copper ionophores (inducing cuproptosis)	Disulfiram (DSF)	①Converts to DDTC in acidic environments and chelates copper; ②Inhibits ALDH and NF-κB, producing ROS; ③Targets and eliminates $ALDH^+$ cancer stem cells	①Originally an alcohol deterrent; safe and penetrates the blood-brain barrier; ②Copper combination therapy effective against multiple cancers; ③Combination with temozolomide prolongs progression-free survival in glioblastoma
	Elesclomol	①Forms a 1∶1 complex with Cu^{2+}; ②Induces ROS production in tumor cells, triggering oxidative stress-induced death; ③More sensitive to tumors dependent on mitochondrial metabolism	①Enhances taxane activity with good tolerance; ②Phase Ⅱ: combination with taxane doubles progression-free survival in late-stage melanoma; ③Phase Ⅲ: did not reach primary end point, but effective in specific populations
Copper complexes (chemical sensitizers)	Platinum-based anticancer drugs	Regulates copper transport/export proteins and copper chaperone function to improve platinum drug trafficking and overcome resistance	①Tumors acquire platinum resistance *via* copper homeostasis mechanisms; ②Copper chelator combination with platinum-based drugs overcomes resistance and improves efficacy in ovarian cancer models

肿瘤模型(RIP1-Tag2 小鼠)中,TTM 可延缓癌前病变血管生成及晚期肿瘤生长;其作用机制包括减少 VEGF、IL-1α 等下游因子分泌,诱导 HIF-1α降解,抑制 CCS 向 LOX 等铜酶的铜输送,还可影响 MEK1/2 激酶活性,抑制 BRAFV600E 肿瘤异种移植生长。临床研究显示,TTM 对恶性间皮瘤患者具有抗血管生成作用,可延缓Ⅰ/Ⅱ期患者疾病进展;虽单药治疗未改善肾癌患者生存率,但与其他抗血管生成药物联用或可提升疗效。

4.3　铜离子载体

铜对细胞生存增殖至关重要,但过量铜可通过产生 ROS 诱发毒性。部分癌症存在持续性氧化应

激且依赖抗凋亡ROS信号转导，因此对ROS水平进一步升高尤为敏感。基于此，双硫仑（disulfiram，DSF）、伊利司莫等铜离子载体正被开发为癌症治疗药物，其核心作用是诱导区别于凋亡、坏死、铁死亡的新型细胞死亡方式——铜死亡。该过程通过介导细胞内铜离子过载，经芬顿反应引发氧化损伤并干扰细胞代谢，最终导致铜依赖型癌细胞发生致死性代谢紊乱，相关药物在临床试验中展现出克服肿瘤耐药的潜力。

DSF属于二硫代碳酸盐家族，1951年被FDA批准为首个酒精依赖治疗药物，通过抑制乙醛脱氢酶（aldehyde dehydrogenase，ALDH）起效。近30年研究证实，DSF与铜离子联用可治疗多种癌症：其在胃部酸性环境下还原为二乙基二硫代氨基甲酸酯（diethyldithiocarbamate，DDTC），能强效螯合Cu（Ⅱ）形成抗癌活性显著的复合物。该复合物除不可逆抑制ALDH外，还可通过抑制泛素蛋白途径、NF-κB，产生ROS，激活MAPK通路等发挥作用。尤为重要的是，DSF-Cu（Ⅱ）复合物可选择性杀伤具有自我更新和肿瘤起始能力的$ALDH^+$肿瘤干细胞，进而抑制肿瘤复发。作为已获批药物，DSF药代动力学明确且安全性良好，临床试验证实其具有抗肿瘤及化学增敏效应；其可穿透血-脑屏障的特性适用于胶质母细胞瘤治疗，Ⅰ期临床试验（NCT01907165）显示DSF联合替莫唑胺安全性可控且延长患者无进展生存期，Ⅱ期研究（NCT03034135）也表明该联合方案耐受性良好，但仍需筛选获益人群。

伊利司莫是通过细胞表型筛选发现的小分子铜结合化合物，可增强紫杉醇的抗肿瘤活性，其与Cu（Ⅱ）以1∶1比例形成复合物。体外实验证实，伊利司莫能强效诱导肿瘤细胞产生ROS，引发失控性氧化应激并导致细胞死亡，因此依赖线粒体代谢的肿瘤可能对其更为敏感。

伊利司莫联合紫杉醇的方案已在多项针对晚期黑色素瘤的临床试验中评估：Ⅰ期试验显示该组合耐受性良好，毒性谱与紫杉醇单药相近；Ⅱ期研究表明，加用伊利司莫可使患者中位无进展生存期翻倍，疾病进展/死亡风险降低41.7%，并提升总生存率。尽管在一项针对初治晚期黑色素瘤患者的大型随机双盲Ⅲ期研究中，该联合疗法未达到无进展生存期终点，但预设亚组分析显示，基线LDH水平正常的患者预后改善有统计学意义。鉴于LDH活性升高与肿瘤乏氧相关，这一结果与伊利司莫发挥作用所需的活跃线粒体呼吸机制相符[58]。综上，铜离子载体介导的细胞内铜递送策略，有望成为部分肿瘤的有效治疗方法。

4.4 癌症化疗中的铜配合物

铂类药物是临床应用最广泛的一线化疗药，但其耐药问题严重影响疗效并限制临床应用。研究发现，铂类药物跨膜转运与铜稳态相关蛋白密切相关，包括CTR1、ATP7A、ATP7B及Atox1；其中CTR1是铂类药物进入细胞的重要途径，可介导其跨膜运输并促进细胞摄取，而肿瘤细胞可通过调控铜稳态机制获得铂类耐药性[59-60]，因此铜配合物有望在铂类治疗中发挥关键作用。

安德森癌症中心的Ⅰ期试点研究显示，5例铂类耐药的上皮性卵巢癌患者接受铜螯合剂联合卡铂治疗后，1例部分缓解、3例病情稳定、1例疾病进展，证实铜螯合剂在克服铂类耐药方面具有潜在价值。后续研究进一步验证了该效应在其他肿瘤中的作用：TTM可通过上调CTR1表达增强奥沙利铂对人结直肠癌细胞的毒性，也可通过靶向CTR1增加顺铂加合物水平，提升宫颈癌模型对顺铂的敏感性；同时TTM能降低ATP7A水平，增强顺铂在乳腺癌小鼠模型中的疗效。此外，D-pen可通过下调ATP7A表达，改善奥沙利铂耐药宫颈癌患者的铂类治疗效果。上述结果均表明，铜配合物与铂类药物联用时可作为化学增敏剂发挥作用。

5 总结与展望

铜作为一种重要的微量元素，在人体中发挥着极其重要的作用。铜的稳态平衡对维持生命体的正常功能非常重要，其摄取与外排过程都受到严格的调控。铜可在Cu（Ⅰ）与Cu（Ⅱ）间转换，参与氧化还原等生化反应，作为SOD、CCO、PDE3B等蛋白的辅因子，对细胞代谢尤其是线粒体呼吸链不可或缺。但过量游离铜可通过芬顿反应产生ROS，导致细胞氧化损伤，干扰铁硫簇蛋白合成及金属蛋白功能，还可能促进铜依赖性肿瘤发生、血管生成与转移。

铜代谢紊乱与许多疾病等息息相关，其稳态失调也影响癌症的发生发展及治疗响应。铜稳态失调兼具诱发疾病与推动进展的双重作用：一方面可直接触发疾病发生，另一方面通过加剧氧化应激、干扰代谢通路等间接途径加速疾病进展；其作用机制在不同疾病中既有共性特征，又因受累器官的生理特性呈现组织特异性。

铜螯合剂可通过抑制血管生成、阻滞肿瘤进展、抑制NF-κB、HIF-1α、LOX等通路发挥抗肿瘤作

用；铜离子载体则通过诱导铜死亡杀伤铜依赖型肿瘤，机制为升高胞内铜水平、触发过量ROS生成，加重高氧化应激状态癌细胞的损伤。

尽管铜靶向疗法潜力已获广泛研究，但疗效存在癌种与个体差异，需深入探究铜信号网络的复杂性以优化策略。未来研究应聚焦于挖掘敏感生物标志物，实现精准个体化治疗；探索与其他抗癌疗法的联合协同效应；研发高选择性、低毒性新型铜靶向药物；阐明铜与肿瘤微环境关键过程的互作机制；设计严谨临床试验并合理选择终点；探究膳食铜摄入与癌症预防的关联。通过这些研究，有望深化对铜在癌症生物学中作用的理解，推动铜靶向疗法在临床实践中的应用，并最终提升药物的治疗效果，改善癌症患者的生活质量。

利益冲突声明：

虽然作者单位与期刊编辑部同隶属南京医科大学，但无利益冲突。

Conflict of Interests:

Although the author's affiliation and the editorial department of the journal belong to Nanjing Medical University, there is no conflict of interests.

作者贡献声明：

吴法然负责文献检索、论文初稿撰写；孙书宏负责论文修改；葛新负责指导论文框架设计、论文修改等。

Author's Contributions:

WU Faran was responsible for literature retrieval and drafting of the initial manuscript; SUN Shuhong was responsible for manuscript revision; GE Xin was responsible for guiding the design of the paper framework and revising the manuscript.

[参考文献]

[1] FESTA R A, THIELE D J. Copper: an essential metal in biology[J]. Curr Biol, 2011, 21(21): R877-R883

[2] LOPEZ J, RAMCHANDANI D, VAHDAT L. copper depletion as a therapeutic strategy in cancer[M]//Essential metals in medicine: therapeutic use and toxicity of metal ions in the clinic. Berlin, Boston: De Gruyter, 2019: 303-330

[3] HORN N, MØLLER L B, NURCHI V M, et al. Chelating principles in Menkes and Wilson diseases: choosing the right compounds in the right combinations at the right time[J]. J Inorg Biochem, 2019, 190: 98-112

[4] XU Y Z, LIU S Y, ZENG L L, et al. An enzyme-engineered nonporous copper(I) coordination polymer nanoplatform for cuproptosis-based synergistic cancer therapy[J]. Adv Mater, 2023, 35(13): e2300773

[5] LU Y, PAN Q Q, GAO W X, et al. Leveraging disulfiram to treat cancer: mechanisms of action, delivery strategies, and treatment regimens[J]. Biomaterials, 2022, 281: 121335

[6] MICHNIEWICZ F, SALETTA F, ROUAEN J R C, et al. Copper: an intracellular Achilles' heel allowing the targeting of epigenetics, kinase pathways, and cell metabolism in cancer therapeutics[J]. Chem Med Chem, 2021, 16(15): 2315-2329

[7] KANNAPPAN V, ALI M S, SMALL B, et al. Recent advances in repurposing disulfiram and disulfiram derivatives as copper-dependent anticancer agents[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 741316

[8] TURY S, CHAUVEAU L, LECANTE A, et al. A co-opted endogenous retroviral envelope promotes cell survival by controlling CTR1-mediated copper transport and homeostasis[J]. Cell Rep, 2023, 42(9): 113065

[9] GROCHOWSKI C, BLICHARSKA E, BAJ J, et al. Serum iron, magnesium, copper, and manganese levels in alcoholism: a systematic review[J]. Molecules, 2019, 24(7): 1361

[10] JOMOVA K, MAKOVA M, ALOMAR S Y, et al. Essential metals in health and disease[J]. Chem Biol Interact, 2022, 367: 110173

[11] SAILER J, NAGEL J, AKDOGAN B, et al. Deadly excess copper[J]. Redox Biol, 2024, 75: 103256

[12] CHEN D S, AI X Y, LI Y, et al. Protective effects of Cu/Zn-SOD and Mn-SOD on UVC radiation-induced damage in NIH/3T3 cells and murine skin[J]. Acta Histochem, 2023, 125(4): 152030

[13] WESSELS I, FISCHER H J, RINK L. Dietary and physiological effects of zinc on the immune system[J]. Annu Rev Nutr, 2021, 41: 133-175

[14] 朱文俊，张议月，罗秀菊，等. 铜及其复合物在心血管疾病中的作用[J]. 中南大学学报(医学版)，2023，48(11)：1731-1738
ZHU W, ZHANG Y, LUO X, et al. Role of copper and its complexes in cardiovascular diseases[J]. Journal of Central South University(Medical sciences), 2023, 48(11): 1731-1738

[15] PARSANATHAN R. Copper's dual role: unravelling the link between copper homeostasis, cuproptosis, and cardiovascular diseases[J]. Hypertens Res, 2024, 47(5): 1440-1442

[16] AN Y, LI S, HUANG X, et al. The role of copper homeostasis in brain disease[J]. Inter J Molecu Sci, 2022, 23(22): 13850

[17] LIM G E H, TANG A, NG C H, et al. An observational data meta-analysis on the differences in prevalence and risk factors between MAFLD *vs* NAFLD[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(3): 619-629

[18] LAN Y Q，WU S L，WANG Y H，et al. Association between blood copper and nonalcoholic fatty liver disease according to sex[J]. Clin Nutr，2021，40(4)：2045-2052

[19] CHEN H R，LI D X，ZHANG H M，et al. Mechanisms of copper metabolism and cuproptosis：implications for liver diseases[J]. Front Immunol，2025，16：1633711

[20] FANG R R，YANG Q F，ZHAO J，et al. A novel signature combing cuproptosis- and ferroptosis-related genes in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chung Kuo I Hsueh K'o Hsueh Tsa Chih，2024，39(4)：261-272

[21] TIAN H Y，SUN S J，QIU X R，et al. Diallyl trisulfide from garlic regulates RAB18 phase separation to inhibit lipophagy and induce cuproptosis in hepatic stellate cells for antifibrotic effects[J]. Adv Sci (Weinh)，2025，12(21)：e2415325

[22] CONG C，CONG H，YAO Y，et al. Copper homeostasis and cuproptosis in Alzheimer's disease(review)[J]. Int J Mol Med，2025，56(5)：172

[23] XIONG W J，LUO Z K，WANG H，et al. Amyloid beta 42 disrupts cardiac function in Alzheimer's disease mice via SLC31A1 upregulation-mediated cuproptosis[J]. Basic Res Cardiol，2026，121(2)：285-299

[24] HE D，WANG X L，HAO M，et al. Mutational and transcriptional profiling of cuproptosis-associated genes in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Genes Dis，2025，12(1)：101208

[25] WANG N，XU X W，LI H L，et al. Atherosclerotic lesion-specific copper delivery suppresses atherosclerosis in high-cholesterol-fed rabbits[J]. Exp Biol Med (Maywood)，2021，246(24)：2671-2678

[26] SUDHAHAR V，XIAO Z，DAS A，et al. Endothelial Cu uptake transporter CTR1 senses disturbed flow to promote atherosclerosis through cuproptosis[PP/OL]. bioRxiv (2025-01-28)[2025-10-30]. http://doi.org/：2025.01.27.634587

[27] YANG S J，LI Y J，ZHOU L J，et al. Copper homeostasis and cuproptosis in atherosclerosis：metabolism，mechanisms and potential therapeutic strategies[J]. Cell Death Discov，2024，10(1)：25

[28] MIROŃCZUK A，KAPICA-TOPCZEWSKA K，SOCHA K，et al. Selenium，copper，zinc concentrations and Cu/Zn，Cu/Se molar ratios in the serum of patients with acute ischemic stroke in northeastern Poland-a new insight into stroke pathophysiology[J]. Nutrients，2021，13(7)：2139

[29] YANG L X，CHEN X，CHENG H L，et al. Dietary copper intake and risk of stroke in adults：a case-control study based on national health and nutrition examination survey 2013-2018[J]. Nutrients，2022，14(3)：409

[30] XU J G，XU G F，FANG J K. Association between serum copper and stroke risk factors in adults：evidence from the national health and nutrition examination survey，2011-2016[J]. Biol Trace Elem Res，2022，200(3)：1089-1094

[31] XING L W，WANG Z F，HAO Z H，et al. Cuproptosis in stroke：focusing on pathogenesis and treatment[J]. Front Mol Neurosci，2024，17：1349123

[32] ZHAO Y，SONG Y Y，CHANG S Q，et al. Acupuncture inhibits cuproptosis to prolong the time window of thrombolysis by down-regulating cerebral FDX1 and DLAT in rats with cerebral infarction[J]. Acupunct Res，2025，50(7)：754-762

[33] ZHANG D D，ZHANG Q，WANG Y，et al. Identification and immunological characterization of cuproptosis-related molecular clusters in cardioembolic stroke[J]. Medicine，2025，104(33)：e43747

[34] BOMER N，PAVEZ-GIANI M G，GROTE BEVERBORG N，et al. Micronutrient deficiencies in heart failure：mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism?[J]. J Intern Med，2022，291(6)：713-731

[35] KUNUTSOR S K，VOUTILAINEN A，LAUKKANEN J A. Serum copper-to-zinc ratio and risk of incident pneumonia in Caucasian men：a prospective cohort study[J]. Biometals，2022，35(5)：921-933

[36] KUNUTSOR S K，VOUTILAINEN A，KURL S，et al. Serum copper-to-zinc ratio is associated with heart failure and improves risk prediction in middle-aged and older Caucasian men：a prospective study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis，2022，32(8)：1924-1935

[37] SHEN Z，LIU Z C，CAI S Q，et al. Copper homeostasis and cuproptosis in myocardial infarction：molecular mechanisms，treatment strategies and potential therapeutic targets[J]. Front Pharmacol，2025，16：1525585

[38] HUANG K，DING S F，XU X Y，et al. ISLR as a cuproptosis-related predictor and therapeutic target in heart failure：a multi-omics and bioinformatics approach[J]. J Inflamm Res，2025，18：9699-9716

[39] MEDICI V，SARODE G V，NAPOLI E，et al. mtDNA depletion-like syndrome in Wilson disease[J]. Liver Int，2020，40(11)：2776-2787

[40] 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

[41] CHEN H，WANG X，XING J，et al. Role and mechanisms of cuproptosis in the pathogenesis of Wilson's disease (review)[J]. Int J Mol Med，2025，56(2)：117

[42] BINESH A，VENKATACHALAM K. Copper in human health and disease：a comprehensive review[J]. J Bio-

chem Mol Toxicol, 2024, 38(11): e70052
[43] LI L H, LV L Z, WANG Z D, et al. From copper homeostasis to cuproptosis: a new perspective on CNS immune regulation and neurodegenerative diseases[J]. Front Neurol, 2025, 16: 1581045
[44] WANG Y Q, TANG T X, YUAN Y, et al. Copper and copper complexes in tumor therapy[J]. Chem Med Chem, 2024, 19(11): e202400060
[45] SHAN D, SONG J L, REN Y Q, et al. Copper in cancer: friend or foe?Metabolism, dysregulation, and therapeutic opportunities[J]. Cancer Commun(Lond), 2025, 45(5): 577-607
[46] TANG D L, KROEMER G, KANG R. Targeting cuproplasia and cuproptosis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(5): 370-388
[47] SHANBHAG V C, 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
[48] LIAO Y, ZHAO J J, BULEK K, et al. Inflammation mobilizes copper metabolism to promote colon tumorigenesis *via* an IL-17-STEAP4-XIAP axis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 900
[49] TSANG T, GU X X, DAVIS C I, et al. BRAFV600E-driven lung adenocarcinoma requires copper to sustain autophagic signaling and processing[J]. Mol Cancer Res, 2022, 20(7): 1096-1107
[50] DE LUCA A, BARILE A, ARCIELLO M, et al. Copper homeostasis as target of both consolidated and innovative strategies of anti-tumor therapy[J]. J Trace Elem Med Biol, 2019, 55: 204-213
[51] CHEN G S, CHEN S Y, LIU S T, et al. Stabilization of the c-myc protein via the modulation of threonine 58 and serine 62 phosphorylation by the disulfiram/copper complex in oral cancer cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(16): 9137
[52] ZHANG X M, SU Y Q, YANG W X, et al. Disruption of NF-κB-mediated copper homeostasis sensitizes breast cancer to cuproptosis[J]. Adv Sci(Weinh), 2025, 12(47): e06201
[53] CHEN L Y, MIN J X, WANG F D. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7: 378
[54] LIU W Q, LIN W R, YAN L, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in cancer immunity and therapy[J]. Immunol Rev, 2024, 321(1): 211-227
[55] FENG Y, YANG Z B, WANG J P, et al. Cuproptosis: unveiling a new frontier in cancer biology and therapeutics[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 249
[56] GUO Z Y, CHEN D Y, YAO L, et al. The molecular mechanism and therapeutic landscape of copper and cuproptosis in cancer[J]. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 149
[57] GAO S, GE H D, GAO L L, et al. Silk fibroin nanoparticles for enhanced cuproptosis and immunotherapy in pancreatic cancer treatment[J]. Adv Sci(Weinh), 2025, 12(18): e2417676
[58] TSVETKOV P, DETAPPE A, CAI K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(7): 681-689
[59] PETRUZZELLI R, POLISHCHUK R S. Activity and trafficking of copper-transporting ATPases in tumor development and defense against platinum-based drugs[J]. Cells, 2019, 8(9): 1080
[60] LUKANOVIĆ D, HERZOG M, KOBAL B, et al. The contribution of copper efflux transporters ATP7A and ATP7B to chemoresistance and personalized medicine in ovarian cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110401

（收稿：2026-01-09；修回：2026-03-20；录用：2026-04-10）
（本文编辑：陈汐敏）