

# 细胞铜死亡——肿瘤防治研究新领域

张晓晶, 胡林霞, 卜迁, 孙东雷

四川大学华西公共卫生学院 / 华西第四医院卫生毒理与病理学系, 分子毒理四川省教育厅重点实验室, 四川 成都 610041

**摘要:**目的 肿瘤是危害人民健康的重大公共卫生问题, 细胞铜死亡为肿瘤基础研究提供了新思路, 本文综述细胞铜死亡在肿瘤防治领域中的最新进展。方法 归纳与整理细胞铜死亡在肿瘤防治研究中的相关文献, 综述铜死亡相关基因在不同类型肿瘤中的研究现状。结果 铁氧还蛋白 1 (ferredoxin, FDX1)、硫辛酸合成酶 (lipoic acid synthetase, LIAS)、二氢硫辛酰转乙酰基酶 (dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT) 和二氢硫辛酰转琥珀酰基酶 (dihydrolipoamide S-succinyltransferase, DLST) 是铜死亡关键调控基因, 且在肺癌、肝癌和乳腺癌等多种类型的癌症病人中异常表达。其中, FDX1 在肿瘤病人中呈现低表达且与疾病的不良预后相关, 而 DLAT 与 DLST 基因高表达的癌症患者总生存期降低。此外, 在体内外实验中, 靶向铜死亡蛋白、促进细胞铜死亡可以发挥抑制癌细胞增殖的作用。结论 FDX1、LIAS、DLAT、DLST 等多个细胞铜死亡相关基因在癌症病人中表达异常, 且与肿瘤的发生发展、转移及预后相关。靶向促进细胞铜死亡、抑制癌细胞增殖为未来肿瘤领域的基础研究提供了新方向, 对肿瘤防治具有一定公共卫生意义。

**关键词:** 铜; 铜死亡; 肿瘤; 肺癌; 肝癌

中图分类号: R114; R730.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)07-1325-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202311013

## Cell copper death: a new field of tumor prevention and treatment

ZHANG Xiao-jing, HU Lin-xia, BU Qian, SUN Dong-lei

Department of Health Toxicology and Pathology, West China School of Public Health of Sichuan University/West China Fourth Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China

**Abstract:** Objective Tumor is a major public health problem harmful to people's health. Cell copper death provides a new idea for the basic research of tumor. This paper reviews the latest progress of cell copper death in the field of tumor prevention and treatment. Methods The literatures related to copper death in tumor prevention and treatment were summarized, and the research status of copper death related genes in different types of tumors was reviewed. Results Ferredoxin 1 (FDX1), lipoic acid synthase (LIAS), dihydro lipocyte answers (DLAT), and dihydro lipoamide S-succinyl transferase (DLST) were the key regulatory genes of copper death, which were abnormally expressed in lung cancer, hepatocellular carcinoma, and breast cancer. Among them, the low expression of FDX1 in tumor patients was related to the poor prognosis of the disease, while the overall survival time of cancer patients with high expression of DLAT and DLST genes was decreased. In addition, targeting copper death protein and promoting cell copper death inhibited the proliferation of cancer cells in vivo and in vitro. Conclusion Several genes related to copper death, such as FDX1, LIAS, DLAT, and DLST, are abnormally expressed in cancer patients and are related to the occurrence, development, metastasis, and prognosis of the tumor. Targeted promotion of cell copper death and inhibition of cancer cell proliferation provide a new direction for future basic research in the field of tumor, which has public health significance for tumor prevention and treatment.

**Keywords:** Copper; Copper death; Tumor; Lung cancer; Hepatocellular carcinoma

### 1 铜离子和细胞铜死亡

1.1 铜离子代谢 铜是自然界中广泛存在的金属元素,也是人体必需的微量元素。作为机体内部分蛋白质和酶的重要组成,铜离子( $\text{Cu}^{2+}$ 和 $\text{Cu}^+$ ,且以前者为主, $\text{Cu}^{2+}$ 和 $\text{Cu}^+$ 可以相互转化)参与脂质代谢、糖代

谢、蛋白质代谢和氧化应激多种生理病理过程<sup>[1]</sup>。膳食中的铜以 $\text{Cu}^{2+}$ 形式存在,通过十二指肠被人体吸收。铜离子通常以二价离子形式存在于细胞外液中, $\text{Cu}^{2+}$ 可以被细胞表面的还原酶还原为 $\text{Cu}^+$ , $\text{Cu}^+$ 与铜溶质载体家族 31 成员 1 (solute carrier family 31 member 1, SLC31A1) 基因编码的铜转运蛋白 1 (copper transporter 1, CTR1) 结合进入细胞中,作为超氧化物歧化酶等酶体的铜伴侣<sup>[2-3]</sup>。细胞内多余游离的 $\text{Cu}^+$ 由铜转运 ATP 酶  $\alpha$  (copper-transporting ATPase alpha, ATP7A) 转运出细胞外,进入血液的 $\text{Cu}^+$

**基金项目:** 国家自然科学基金青年科学基金项目(82304110); 四川大学专职博士后研发基金项目“粉尘颗粒诱导肺泡巨噬细胞铜死亡的作用及机制研究”

**作者简介:** 张晓晶(1999—),女,硕士在读,研究方向:卫生毒理学

**通信作者:** 孙东雷, E-mail: sundonglei@scu.edu.cn

与铜蓝蛋白、白蛋白等血浆蛋白结合形成含铜复合物,随血液经门静脉进入肝脏。在肝细胞中,Cu<sup>+</sup>由铜伴侣蛋白传递到特定蛋白质或被金属硫蛋白螯合储存<sup>[1]</sup>。机体内铜离子主要由肝脏代谢排出,囊泡铜转运 ATP 酶 β(copper-transporting ATPase beta,ATP7B)可以将细胞内 Cu<sup>+</sup>转运至胞外,最终通过胆汁经粪便排出体外<sup>[4]</sup>。正常人体内铜离子水平处于动态平衡状态,铜离子水平失衡可导致细胞应激反应,进而诱发细胞损伤甚至死亡<sup>[4]</sup>。近年来,铜与人体健康的关系在公共卫生领域中日益得到关注,一项纳入 17 310 人的前瞻性队列研究利用 24 h 膳食回顾法,在调整了性别、年龄、职业等混杂因素后发现中国普通人群膳食铜摄入量与全因死亡率升高相关<sup>[5]</sup>;另一项国内纳入了 12 245 人的队列研究发现,随着膳食铜摄入量的增加,居民新发高血压的风险显著升高<sup>[6]</sup>。

**1.2 细胞铜死亡及相关基因** 过往,人们仅将铜离子紊乱作为传统细胞死亡方式的一种机制,如铜离子诱导细胞凋亡、细胞坏死和细胞铁死亡,并未聚焦铜离子本身引起的细胞死亡<sup>[4]</sup>。2022 年 3 月,由麻省理工学院和哈佛大学研究团队在 *Science* 杂志发表了细胞内铜离子依赖的细胞死亡新方式——铜死亡(cuprotoxis)<sup>[7]</sup>,它是一种铜离子依赖、造成线粒体呼吸损伤的细胞死亡新方式。在这篇铜死亡的研究报道中,作者发现 Cu<sup>2+</sup>在铜离子载体伊利司莫的作用下进入胞内,与线粒体三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TCA)中丙酮酸脱氢酶相结合,导致二氢硫辛酰转乙酰基酶(dihydrolipoamide S-acetyltransferase,DLAT)和二氢硫辛酰胺 S-琥珀酰转移酶(dihydrolipoamide S-succinyltransferase,DLST)脂酰化蛋白质发生聚集,最终引起细胞死亡。铁氧还蛋白 1(ferredoxin,FDX1)和硫辛酸合成酶(lipoic acid synthetase,LIAS)是蛋白质脂酰化的上游调节因子,研究者发现敲除 FDX1 后,改善了蛋白异常脂酰化与细胞死亡。因此,细胞铜死亡是上游 FDX1 介导,引起 DLAT、DLST 脂酰化蛋白聚集以及 Fe-S 蛋白簇丢失,进而诱导铜离子依赖的细胞死亡。

自从 *Science* 杂志报道细胞铜死亡后,学者们开始重新审视与聚焦铜离子引起的细胞损伤与死亡,目前已总结发现了 12 个细胞铜死亡相关基因,分别是 FDX1、LIAS、脂酰转移酶 1 基因(lipoyltransferase 1,LIPT1)、脂酰转移酶 2 基因(lipoyltransferase 2,LIPT2)、二氢硫辛酰胺脱氢酶基因(dihydrolipoamide dehydrogenase,DLA)、DLAT、DLST、丙酮酸脱氢酶 α 基因(pyruvate dehydrogenase E1 alpha subunit,PDHA1)、丙酮酸脱氢酶 β 基因(pyruvate dehydrogenase E1 beta subunit,PDHB)、金属调控转录

因子 1 基因(metal regulatory transcription factor1,MTF1)、谷氨酰胺酶基因(glutaminase,GLS)、细胞周期依赖性激酶抑制基因(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A,CDKN2A)<sup>[1,8-9]</sup>。FDX1 介导细胞铜死亡的发生,是最重要的铜死亡基因;其他铜死亡关键基因通过参与线粒体能量代谢与调节细胞周期调控细胞铜死亡。

## 2 细胞铜死亡在肿瘤防治中的研究进展

**2.1 细胞铜死亡与肺癌** 研究发现,肺癌患者血清铜离子水平与正常患者相比显著增加<sup>[8]</sup>。更为重要的是,多个铜死亡相关基因被发现与肺癌具有相关性。Yun 等<sup>[10]</sup>经过病例对照研究发现,SLC31A1-rs10981694(OR=1.455,95%CI:1.201~1.763)和 FDX1-rs10488764(OR=1.483,95%CI:1.244~1.768)的基因多态性与肺癌发病风险升高有关,而 ATP7B-rs9535826(OR=0.714,95%CI:0.608~0.838)和 ATP7B-rs9535828(OR=0.679,95%CI:0.579~0.796)与肺癌发病风险降低有关。宋从宽等<sup>[11]</sup>分析 595 例肺腺癌肿瘤及正常组织的转录组临床数据表明,6 个铜死亡相关基因 DLA、FDX1、DLAT、DLST、PDHA1、CDKN2A 是肺腺癌患者的预后危险因素。FDX1 基因在非小细胞肺癌组织中呈低表达状态<sup>[12]</sup>,且 FDX1 低表达的非小细胞肺癌患者的预后更差<sup>[13]</sup>,表明 FDX1 基因低水平表达可能促进非小细胞肺癌的发生发展;在非小细胞肺癌组织中 PDHA1 基因同样呈低表达状态<sup>[14]</sup>。CDKN2A 基因在非小细胞癌患者呈高表达且与总生存期呈负相关<sup>[15]</sup>,然而在细胞实验中敲低人肺癌细胞 A549 和 H322 的 CDKN2A 基因会促进肺癌细胞增殖和迁移<sup>[16]</sup>,表明 CDKN2A 基因在肺癌中的作用仍需进一步阐释。在体外细胞实验中,DLAT 基因在肺癌细胞中呈现高表达状态,且敲低 DLAT 基因可以抑制肺癌细胞的增殖<sup>[17]</sup>。在治疗上,研究发现与正常人支气管上皮细胞相比,铜离子载体双硫仑和 Cu<sup>2+</sup>联用对人肺癌细胞 H292 具有选择性毒性<sup>[18]</sup>;同样,铜离子载体伊利司莫可以增敏顺铂药物对肺癌细胞的杀伤作用<sup>[19]</sup>。综上,多个铜死亡基因在肺癌病人与肿瘤细胞中表达异常,铜离子诱导的细胞毒性为肺癌研究提供新思路。

近年来,长链非编码 RNA(long non-coding RNAs,lncRNAs)和微小 RNA(MicroRNA,miRNA)的表观遗传学研究是肿瘤领域的热点。Mo 等<sup>[20]</sup>通过单因素 Cox 回归分析、LASSO 算法和多变量分析筛选出 7 个与细胞铜死亡相关的 lncRNA 构建了肺腺癌的风险预后模型,发现 AC008764.2、AL022323.1、ELN-AS1 和 LINC00578 为保护性 lncRNA,AL031667.3、AL606489.1 和 MIR31HG 为危险因素,

并且 MIR31HG 通过靶向 miR-193a-3p 调控肿瘤坏死因子受体超家族成员 TNFRSF21 在肺腺癌中发挥致癌基因的作用。Liu 等<sup>[9]</sup>通过癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)条码基于 Pearson 积矩相关系数和 *t* 分布检验配对 mRNA 和 miRNA 表达之间的关联,发现 miR-21-5p 调控 *FDX1* 和 *SLC31A1* 基因表达,且 miR-21-5p 在肺癌患者组织中表达上调<sup>[21]</sup>;此外,miR-452-5p 调控 *LIAS* 基因表达<sup>[19]</sup>,并且 miR-452-5p 被发现在肺癌患者组织中表达下调,与肿瘤大小、淋巴结转移和肿瘤转移分期呈负相关<sup>[22]</sup>。以上研究提示,铜死亡基因相关的表观遗传学调控影响肺癌发病风险。

**2.2 细胞铜死亡与肝细胞癌** 肝细胞癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,目前我国已经超越胃癌位居恶性肿瘤死因的第二位<sup>[23]</sup>。现有研究表明,12 个铜死亡相关基因在肝癌组织中异常表达,其中 *FDX1*、*SLC31A1* 在肝癌组织中表达下调,而 *PDHB*、*PDHA1*、*MTF1*、*LIPT1*、*LIPT2*、*LIAS*、*GLS*、*DLD*、*DLAT*、*CDKN2A* 表达上调<sup>[24-25]</sup>。*FDX1* 基因表达下降被发现与肝癌进展和晚期肿瘤淋巴结转移阶段相关<sup>[26]</sup>,而 *FDX1* 基因高表达的肝癌患者生存时间更长<sup>[27]</sup>。基于 TCGA 数据库中肝癌细胞转录组学及基因组学联合分析表明 *GLS* 基因呈现高表达且与患者的预后呈负相关,机制可能为 *GLS* 间接激活 Notch 信号通路促进肝细胞癌增殖<sup>[28]</sup>。耿静等<sup>[29]</sup>利用国际癌症基因组联盟(International Cancer Genome Consortium, ICGC)肝细胞癌队列构建了差异表达的细胞铜死亡相关基因预后模型,并对差异表达的基因进行功能富集分析,结果显示细胞铜死亡可能通过脂肪酸代谢与肝细胞癌进展相关。

体外实验中,人肝癌细胞 HepG2、Hep3B 的 *DLST* 基因相较于正常人源性肝细胞表达上升,且 TCGA 数据库信息分析提示 *DLST* 基因高表达患者总生存期降低<sup>[30]</sup>。Cheng 等<sup>[31]</sup>通过 TCGA 数据库绘制 167 例肝癌患者的生存曲线提示,肝癌组织中 *LIPT1* 基因低表达水平的患者生存期明显更长,并且敲低 *LIPT1* 基因抑制了肝癌细胞 HepG2 和 Hep3B 增殖和迁移。研究发现 *PDHA1* 基因在肝癌组织中呈低表达水平,且 *PDHA1* 基因高表达可通过 ROS/PI3K/Akt 信号通路抑制肝癌细胞裸鼠成瘤能力<sup>[32]</sup>。Zhang 等<sup>[33]</sup>发现在裸鼠肝癌发展过程中 *GLS* 对于促进线粒体溶酶体生物合成复合体 1 亚基 1 缺失介导的肝癌细胞增殖至关重要。施旭佳等<sup>[34]</sup>TCGA 数据库中的肝癌细胞转录组数据及临床肝细胞癌样本基因表达数据结果显示 *CDKN2A* 基因呈高表达状态,在体外试验中高表达 *CDKN2A* 基因抑制了 HepG2 细胞增殖与迁移,推测 *CDKN2A* 基因可以作为肝癌的生物标志物。以上研

究共同表明,细胞铜死亡基因在肝癌病人中表达异常,且在肝癌细胞增殖迁移中发挥作用。

**2.3 细胞铜死亡与乳腺癌** 乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤之一,位于全球癌症死亡率第五位<sup>[35]</sup>,目前已证实乳腺癌患者体内的铜水平较高且与乳腺癌的发生发展相关<sup>[36]</sup>。Jiang 等<sup>[37]</sup>发现在乳腺癌组织中 8 个 CRGs (*FDX1*、*DLD*、*DLAT*、*LIAS*、*LIPT1*、*GLS*、*MTF1*、*PDHA1*)表达下调,而 *CDKN2A* 表达水平升高。*FDX1* 基因在乳腺癌肿瘤组织中表达降低,且 *FDX1* 基因低表达患者的预后不良<sup>[38]</sup>。*PDHA1* 基因在乳腺癌患者中低表达,但 *PDHA1* 基因高表达乳腺癌患者预后较低表达患者差<sup>[39]</sup>,提示在乳腺癌发生发展过程中 *PDHA1* 基因可能扮演不同角色。*GLS* 基因在乳腺癌细胞中呈高表达,且 *GLS* 基因高表达患者总生存期降低<sup>[40]</sup>。*CTR1* 基因在乳腺浸润性癌中呈高表达水平,*CTR1* 基因在多个乳腺癌细胞系(T47D, MCF7, BT474, ZR-751, SKBR3, BT549, HS578, MDA-MB231, MDA-MB468, MDA-MB436, HCC1937, HCC1954)中可通过激活 PI3K-AKT 信号通路促进癌细胞增殖<sup>[41]</sup>;*CTR1* 基因高表达的乳腺浸润性癌患者的生存预后较差<sup>[42]</sup>,表明 *CTR1* 基因在乳腺癌中发挥促癌作用。

在动物实验中,通过消耗三阴乳腺癌小鼠线粒体内的铜离子可以使线粒体膜电位受损,导致癌细胞凋亡,进而抑制肿瘤生长<sup>[43]</sup>。体外细胞实验中,抑制 *GLS* 基因在人乳腺癌细胞 MCF-7 中的表达会下调 PI3K/AKT 信号通路,降低细胞活力和促进细胞凋亡<sup>[44]</sup>。同样,有动物实验发现利用 *GLS* 抑制剂 CB-839 可降低小鼠体内三阴乳腺癌细胞以谷氨酰胺为底物的 TCA 循环和还原羧化代谢,抑制三阴乳腺癌的细胞生长<sup>[45]</sup>。ErbB2 驱动力的细胞运动介体 1 (mediator of ErbB2-driven cell motility 1, MEMO1)是细胞内的一种铜依赖蛋白,在乳腺癌细胞体外迁移和侵袭中发挥重要功能,MEMO1 会与 Cu<sup>+</sup> 结合并保护细胞不受氧化还原活性的影响<sup>[46]</sup>。因此,寻找合适的方法阻断 Cu<sup>+</sup> 在 MEMO1 蛋白上的结合位点,可能是释放铜离子、抑制乳腺癌细胞转移的潜在途径。此外,在人乳腺癌细胞中,双硫仑 /Cu<sup>2+</sup> 可以通过增加 Bcl-2 关联 X 蛋白(Bcl2 associated X protein, Bax)促进癌细胞凋亡<sup>[46]</sup>。还有研究将 DNA 合成抑制剂氯法拉滨与十字花科蔬菜中的植物化学物质莱菔硫烷联用,激活 *CDKN2A* 从而在人乳腺癌细胞系 MCF-7 和 MDA-MB-231 的非侵袭性乳腺癌阶段抑制癌细胞的生长<sup>[47]</sup>。以上研究结果提示,在乳腺癌肿瘤治疗中利用铜离子载体或靶向细胞铜死亡相关基因具有应用前景。

**2.4 细胞铜死亡与其他肿瘤** 病例对照研究结果显

示,前列腺癌患者血清铜含量高于正常人<sup>[48]</sup>。在基因水平,前列腺癌组织中 5 个细胞铜死亡相关基因(*ATP7B*、*DLAT*、*DLST*、*LIPT1*、*SLC31A1*)与正常组织相比的表达差异具有统计学意义<sup>[49]</sup>。在细胞实验中,敲除 *PDHA1* 基因的前列腺癌 DU145 细胞增殖、侵袭和迁移能力减弱,对化疗更加敏感,恶性程度明显降低<sup>[50]</sup>,表明 *PDHA1* 基因在前列腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移中具有促进作用。但在人群研究中,*PDHA1* 蛋白阳性表达是前列腺癌患者预后的保护性因素<sup>[51]</sup>,表明 *PDHA1* 基因在前列腺癌的作用值得进一步探讨。*GLS* 基因在前列腺癌组织中呈高表达状态<sup>[52]</sup>,可以促进谷氨酰胺代谢进而诱导前列腺癌的发生发展<sup>[53]</sup>。在前列腺癌人源性异种移植小鼠模型中,单独应用铜离子载体双硫仑对前列腺癌细胞生长的抑制作用弱,而双硫仑与铜离子合用时前列腺癌细胞生长明显受到抑制<sup>[54]</sup>,表明铜离子载体与铜离子合用在抗癌药物研究上具有应用前景。

近年来甲状腺癌发病率具有快速上升趋势,成为人们关注的公共卫生问题<sup>[35]</sup>。与其他肿瘤相同,甲状腺癌患者血清铜离子水平与正常患者相比显著增加<sup>[8]</sup>。利用 UCSC (University of California Santa Cruz Genome Database) 数据库分析表明,*FDX1* 基因与 *CDKN2A* 基因在甲状腺乳头状癌组织和正常组织中差异表达,其中 *FDX1* 基因表达水平降低,且与甲状腺乳头状癌患者的预后呈负相关<sup>[55]</sup>。甲状腺乳头状癌细胞中存在 *GLS* 基因介导的谷氨酰胺依赖现象<sup>[56]</sup>,表明 *GLS* 基因可能是甲状腺乳头状癌的潜在治疗靶点。进一步的细胞实验表明,下调人源性甲状腺癌细胞系 8505C 和 8305C 细胞中 *SLC1A5* 基因及 *GLS* 基因表达可有效抑制癌细胞的体外增殖、克隆形成及迁移能力<sup>[57]</sup>,表明 *SLC1A5* 和 *GLS* 基因对甲状腺癌细胞的增殖、迁移具有促进作用。

黑色素瘤患者体内铜含量高于正常人<sup>[58-59]</sup>,经 TCGA 数据库分析 470 例黑色素瘤患者基因表达谱发现有 11 个铜死亡相关基因(*FDX1*、*LIAS*、*LIPT1*、*DLD*、*DLAT*、*PDHA1*、*MTF1*、*GLS*、*CDKN2A*、*SLC31A1* 和 *ATP7B*)表达上调<sup>[60]</sup>。其中,*LIPT1* 基因可作为黑色素瘤预后良好的一个指标,上调 *LIPT1* 可能通过破坏线粒体中的 TCA、抑制细胞增殖,从而阻碍黑色素瘤的发生发展<sup>[60]</sup>。在结直肠癌中,基于 TCGA 数据库中的癌症和癌旁组织样本差异分析表明 *FDX1* 的 mRNA 和蛋白质的表达水平降低<sup>[61]</sup>。*GLS* 基因在人结直肠癌组织中表达明显高于正常组织,且与肿瘤分期和淋巴结转移有关<sup>[62]</sup>。*DLAT* 基因在结直肠癌组织中同样高表达,且在疾病不同进展期表达具有差异性<sup>[63]</sup>,提示 *DLAT* 基因可能作为结直肠癌发生发展的生物

标志物。

### 3 小结与展望

本文综述了细胞铜死亡在肿瘤研究中的最新进展,发现铜离子水平在癌症病人中上升,*FDX1*、*DLAT*、*DLST* 等多个细胞铜死亡相关基因在癌症病人中表达异常且与肿瘤的发生发展、转移、耐药及预后相关。其中,*FDX1* 基因低表达会促进癌症的发生发展,靶向上调 *FDX1* 基因可能发挥诱导肿瘤细胞铜死亡、改善癌症疾病进程的作用;*DLAT* 基因和 *DLST* 基因在多种癌症中呈现高表达,推测 *DLAT* 和 *DLST* 基因高表达可能代偿铜死亡中异常的脂酰化蛋白聚集、进而促进癌细胞存活。*CDKN2A* 基因在不同类型癌细胞中具有促进或抑制癌细胞增殖的不同作用,表明部分铜死亡基因在肿瘤中的作用有待进一步阐释。未来研究需要进一步利用不同细胞系与动物肿瘤模型阐释细胞铜死亡在肿瘤中的作用及机制,为铜死亡相关基因作为肿瘤诊断的生物标志及防治靶点提供依据。同时,研究日常膳食中铜离子对人体健康的影响也具有一定的公共卫生意义。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

### 参考文献

- [1] 刘骏达,钟薇薇,鲁显福,等. 铜死亡与铜代谢相关疾病研究进展[J]. 江苏大学学报:医学版,2022,32(4):318-325.  
Liu JD, Zhong WW, Lu XF, et al. Progress of cuproptosis and Copper metabolism-related diseases [J]. Journal of Jiangsu University (Medicine Edition), 2022, 32(4): 318-325.
- [2] Wang Z, Jin DK, Zhou SS, et al. Regulatory roles of Copper metabolism and cuproptosis in human cancers [J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1123420.
- [3] Chen LY, Min JX, Wang FD. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 378.
- [4] 林锦贤,王攀,吴欣谋,等. 铜稳态失调诱导调节性细胞死亡及其调控的研究进展 [J]. 江苏大学学报:医学版,2022,32(4):306-317.  
Lin JX, Wang P, Wu XM, et al. Dysregulation of Copper homeostasis induces regulatory cell death and its regulation[J]. Journal of Jiangsu University(Medicine Edition), 2022, 32(4): 306-317.
- [5] Gan XQ, He PP, Zhou C, et al. J-shaped association between dietary Copper intake and all-cause mortality: a prospective cohort study in Chinese adults [J]. British Journal of Nutrition, 2023, 129 (11): 1841-1847.
- [6] He PP, Li H, Liu CZ, et al. U-shaped association between dietary Copper intake and new-onset hypertension [J]. Clinical Nutrition, 2022, 41(2): 536-542.
- [7] 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.
- [8] Xie JM, Yang YN, Gao YB, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers[J]. Molecular Cancer, 2023, 22(1): 46.

- [ 9 ] Liu HR, Tang T. Pan-cancer genetic analysis of cuproptosis and Copper metabolism-related gene set[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 952290.
- [ 10 ] Yun Y, Wang Y, Yang E, et al. Cuproptosis-Related Gene-SLC31A1, FDX1 and ATP7B-Polymorphisms are associated with risk of lung cancer [J]. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2022, 15: 733-742.
- [ 11 ] 宋从宽,潘世泽,李宁,等. 铜死亡相关基因在肺腺癌中的生物学特征和临床意义[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2023, 30(6):858-866.  
Song CK, Pan SZ, Li N, et al. Biological characteristics and clinical significance of cuproptosis-related genes in lung adenocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2023, 30(6): 858-866.
- [ 12 ] Zhang ZY, Ma YR, Guo XL, et al. FDX1 can Impact the Prognosis and Mediate the Metabolism of Lung Adenocarcinoma[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 749134.
- [ 13 ] Zhao QW, Qi TG. The implications and prospect of cuproptosis-related genes and Copper transporters in cancer progression [J]. *Frontiers in Oncology*, 2023, 13: 1117164.
- [ 14 ] 李丰环,康丽君. 非小细胞肺癌组织中 PDHA1、GBP1 的表达及临床意义[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(26):107-110, 198.  
Li FH, Kang LJ. Clinical significance and expression of PDHA1 and GBP1 in non-small cell lung cancer[J]. *China Medical Herald*, 2021, 18(26): 107-110, 198.
- [ 15 ] 李俊彦,招轩娜. 非小细胞肺癌中 CDKN2A 蛋白表达及其与临床分期及预后的关系[J]. *哈尔滨医药*, 2022, 42(1):82-83.  
Li JY, Zhao XN. Expression of CDKN2A protein in non-small cell lung cancer and its relationship with clinical stage and prognosis[J]. *Harbin Medical Journal*, 2022, 42(1): 82-83.
- [ 16 ] Liu W, Zhuang CW, Huang TF, et al. Loss of CDKN2A at chromosome 9 has a poor clinical prognosis and promotes lung cancer progression [J]. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 2020, 8(12): e1521.
- [ 17 ] 孙明明,乔亚亚,李垒垒,等. 二氢硫辛酰转乙酰基酶通过乙酰化磷酸葡萄糖脱氢酶促进核酸合成[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(3):339-346.  
Sun MM, Qiao YY, Li LL, et al. Dihyrolipoamide acetyltransferase promotes nucleic acid synthesis by controlling phosphogluconate dehydrogenase acetylation [J]. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 2021, 37(3): 339-346.
- [ 18 ] Falls-Hubert KC, Butler AL, Gui K, et al. Disulfiram causes selective hypoxic cancer cell toxicity and radio-chemo-sensitization via redox cycling of Copper [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2020, 150: 1-11.
- [ 19 ] Zheng PJ, Zhou CT, Lu LY, et al. Elesclomol: a Copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2022, 41(1): 271.
- [ 20 ] Mo XC, Hu D, Yang PS, et al. A novel cuproptosis-related prognostic lncRNA signature and lncRNA MIR31HG/miR-193a-3p/TNFRSF21 regulatory axis in lung adenocarcinoma [J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, 12: 927706.
- [ 21 ] Tang JM, Li X, Cheng TL, et al. miR-21-5p/SMAD7 axis promotes the progress of lung cancer [J]. *Thoracic Cancer*, 2021, 12(17): 2307-2313.
- [ 22 ] Gan XN, Luo J, Tang RX, et al. Clinical value of miR-452-5p expression in lung adenocarcinoma: A retrospective quantitative real-time polymerase chain reaction study and verification based on The Cancer Genome Atlas and Gene Expression Omnibus databases [J]. *Tumour Biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 2017, 39(5): 1010428317705755.
- [ 23 ] Xia CF, Dong XS, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [ 24 ] 赵小乐,钱波,邵泉. 肝癌中铜死亡相关基因的表达及其预后价值[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(2):140-145.  
Zhao XL, Qian B, Shao Q. Expression and prognostic value of cuproptosis-related genes in liver cancer [J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2023, 50(2): 140-145.
- [ 25 ] 孟云,董保龙,董晓骅,等. 铜死亡相关基因在肝细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(1):74-86.  
Meng Y, Dong BL, Dong XH, et al. Expressions of cuproptosis-related genes in hepatocellular carcinoma and their clinical significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2023, 32(1): 74-86.
- [ 26 ] Tong XH, Tang R, Xiao MM, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy: recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022, 15(1): 174.
- [ 27 ] Zhang Z, Zeng XY, Wu YH, et al. Cuproptosis-Related risk score predicts prognosis and characterizes the tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 925618.
- [ 28 ] 王滢. 谷氨酰胺酶通过 Notch 信号通路促进肝细胞肝癌增殖机制的初步研究[D]. 南昌:南昌大学, 2023.  
Wang Y. A preliminary study on the mechanism of glutaminase promoting the proliferation of Hepatocellular Carcinoma through Notch signaling pathway[D]. Nanchang: Nanchang University, 2023.
- [ 29 ] 耿静,闫晓凯,于晓敏,等. 铜死亡相关基因模型鉴定显示脂肪酸代谢在肝细胞癌患者中的重要性 [J]. *中国实用医药*, 2023, 18(8):168-180.  
Geng J, Yan XK, Yu XM, et al. Cuproptosis-related gene signature identification shows the importance of fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma patients[J]. *China Practical Medical*, 2023, 18(8): 168-180.
- [ 30 ] 王仙斌. HIF-2 $\alpha$  通过介导 DLST、PPP1R8 表达影响肝癌细胞增殖、转移的研究[D]. 天津:天津医科大学, 2020.  
Wang XB. The mechanism of HIF-2 $\alpha$  affecting the proliferation and metastasis of HCC by mediating the expression of DLST and PPP1R8 [D]. Tianjin: Tianjing Medical University, 2020.
- [ 31 ] Yan C, Niu YD, Ma LK, et al. System analysis based on the cuproptosis-related genes identifies LIPT1 as a novel therapy target for liver hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1): 452.
- [ 32 ] 孙继红. PDHA1 通过 ROS/PI3K/Akt 通路诱导肝癌细胞周期阻滞和凋亡的机制研究[D]. 郑州:郑州大学, 2018.  
Sun JH. Mechanism of PDHA1 affecting cell cycle arrest and apoptosis of hepatocellular Carcinoma through ROS/PI3K/Akt pathway[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018.

- [ 33 ] Zhang TT, Cui YL, Wu YJ, et al. Mitochondrial GCN5L1 regulates glutaminase acetylation and hepatocellular carcinoma[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2022, 12(5): e852.
- [ 34 ] 施旭佳, 尧晨光, 熊诗雯, 等. TCGA 数据挖掘鉴定 CDKN2A 作为肝细胞癌的生物标记物 [J/OL]. *生物信息学*: 1-12 [2024-03-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1513.Q.20230724.1939.012.html>.
- Shi XJ, Yao CG, Xiong SW, et al. TCGA data mining of CDKN2A as a biomarker for hepatocellular carcinoma [J/OL]. *China Journal of Bioinformatics*: 1-12[2024-03-04]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1513.Q.20230724.1939.012.html>.
- [ 35 ] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA—A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [ 36 ] Cao B, Lei YT, Xue H, et al. Changes in the serum concentrations of essential trace metals in patients with benign and malignant breast cancers [J]. *Biological Trace Element Research*, 2022, 200 (8): 3537-3544.
- [ 37 ] Jiang BH, Zhu HB, Feng WJ, et al. Database mining detected a Cuproptosis-Related prognostic signature and a related regulatory axis in breast cancer[J]. *Disease Markers*, 2022, 2022: 9004830.
- [ 38 ] 叶露, 张明芳, 姜明强, 等. FDX1 基因在乳腺癌中的表达及临床预后价值[J]. *河南医学研究*, 2023, 32(9): 1542-1548.
- Ye L, Zhang MF, Jiang MQ, et al. Expression of FDX1 gene in breast cancer tissues and its clinical prognostic value [J]. *Henan Medical Research*, 2023, 32(9): 1542-1548.
- [ 39 ] 杨秋怡, 易嘉宁, 郭妙兰, 等. 铜死亡相关基因 PDHA1 与乳腺癌的预后关系及列线图的构建 [J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(11): 1471-1482.
- Yang QY, Yi JN, Guo ML, et al. Relationship between cuproptosis related gene PDHA1 and prognosis of breast cancer and its nomogram construction[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2022, 31(11): 1471-1482.
- [ 40 ] Qie S, Chu C, Li WH, et al. ErbB2 activation upregulates glutaminase 1 expression which promotes breast cancer cell proliferation [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2014, 115(3): 498-509.
- [ 41 ] Guo JP, Cheng J, Zheng NN, et al. Copper promotes tumorigenesis by activating the PDK1-AKT oncogenic pathway in a Copper transporter 1 dependent manner [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(18): e2004303.
- [ 42 ] 刘以原. 非编码 RNA 介导铜死亡相关基因 SLC31A1 高表达与乳腺癌不良预后和肿瘤免疫浸润相关[D]. 汕头: 汕头大学, 2022.
- Liu YY. The ncRNA-mediated high expression of cuproptosis-related gene SLC31A1 correlated with poor prognosis and tumor immune infiltration in breast cancer[D]. Shantou: Shantou University, 2022.
- [ 43 ] Cui LY, Gouw AM, LaGory EL, et al. Mitochondrial Copper depletion suppresses triple-negative breast cancer in mice[J]. *Nature Biotechnology*, 2021, 39(3): 357-367.
- [ 44 ] 赖明华, 杨岚淞. 靶向抑制乳腺癌细胞 GLS1 基因表达对癌细胞凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 34(3): 634-636.
- Lai MH, Yang LS. Effect of targeted inhibition of GLS1 gene expression in breast cancer cells on apoptosis of cancer cells[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2019, 34(3): 634-636.
- [ 45 ] 洪嘉欣. 阻断谷氨酸代谢对三阴性乳腺癌抑制作用及机制的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- Hong JX. The effect and mechanism of inhibiting glutamine metabolism in triple negative breast cancer [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [ 46 ] Kang XJ, Jadhav S, Annaji MJH, et al. Advancing cancer therapy with Copper/disulfiram nanomedicines and drug delivery systems[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1567.
- [ 47 ] Lubecka K, Kaufman-Szymczyk A, Fabianowska-Majewska K. Inhibition of breast cancer cell growth by the combination of clofarabine and sulforaphane involves epigenetically mediated CDKN2A upregulation[J]. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, 2018, 37(5): 280-289.
- [ 48 ] 王永顺, 赵铁军. 血清微量元素与老年前列腺癌病理分级及临床分期的相关性研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(18): 2883-2886.
- Wang YS, Zhao TJ. Correlation between serum trace elements and pathological grading and clinical staging in elderly patients with prostate cancer [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2018, 26 (18): 2883-2886.
- [ 49 ] 李伟, 程丰, 朱俊雷, 等. 铜调节的细胞死亡相关基因与前列腺癌关系分析[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2024, 29(1): 46-50, 68.
- Li W, Cheng F, Zhu JL, et al. Analysis of the association between Copper death-related genes and prostate cancer [J]. *Journal of Modern Urology*, 2024, 29(1): 46-50, 68.
- [ 50 ] Liu L, Cao J, Zhao J, et al. PDHA1 gene knockout in human esophageal squamous cancer cells resulted in greater warburg effect and aggressive features in vitro and in vivo [J]. *Oncotargets and Therapy*, 2019, 12: 9899-9913.
- [ 51 ] 崔凯. PDHA1 蛋白在人前列腺癌组织中表达及其与临床病理特征及其预后的关系研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- Cui K. The relationship between the expression of PDHA 1 protein in human prostate cancer and its clinicopathological characteristics and prognosis[D]. Tianjin: Tianjing Medical University, 2020.
- [ 52 ] 郭涛, 高磊, 伍依依, 等. 谷氨酰胺酶和基质金属蛋白酶-2、9 在前列腺癌组织的表达及临床意义 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2022, 37(8): 569-574, 581.
- Guo T, Gao L, Wu YY, et al. Expression and clinical significance of glutaminase and matrix Metalloproteinase-2,9 in prostate cancer tissue[J]. *Journal of Clinical Urology*, 2022, 37(8): 569-574, 581.
- [ 53 ] Li YQ, Li XR, Li XL, et al. PDHA1 gene knockout in prostate cancer cells results in metabolic reprogramming towards greater glutamine dependence[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 53837-53852.
- [ 54 ] Safi R, Nelson ER, Chitneni SK, et al. Copper signaling axis as a target for prostate cancer therapeutics[J]. *Cancer Research*, 2014, 74 (20): 5819-5831.
- [ 55 ] 解杰, 郭慧楠, 卢秀波, 等. 铜死亡相关基因在甲状腺乳头状癌组织中的表达和临床意义[J]. *肿瘤基础与临床*, 2023, 36(1): 45-51.
- Xie J, Guo HN, Lu XB, et al. Expression and clinical significance of cuproptosis-related gene in the papillary thy-roid cancer[J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2023, 36(1): 45-51.
- [ 56 ] Yu Y, Yu XH, Fan CL, et al. Targeting glutaminase-mediated glutamine dependence in papillary thyroid cancer [J]. *Journal of*

- mutation characteristics of their related drug resistance genes [J]. Journal of Jilin University(Medicine Edition), 2022, 48(3): 630–637.
- [ 27 ] 张择伟,张新颖,王晓东,等. 张家口市某院幽门螺杆菌的抗生素耐药菌株突变基因与耐药的相关性分析[J]. 医学动物防制, 2023,39(3):267–271, 277.
- Zhang ZW, Zhang XY, Wang XD, et al. Correlation analysis of mutation gene and drug resistance of *Helicobacter pylori* antibiotic-resistant strains in a hospital in Zhangjiakou City [J]. Journal of Medical Pest Control, 2023, 39(3): 267–271, 277.
- [ 28 ] Medakina I, Tsapkova L, Polyakova V, et al. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: molecular basis and diagnostic methods [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(11): 9433.
- [ 29 ] 简文华,李清秀,何朝晖. 幽门螺杆菌治疗的研究新进展[J]. 大医生,2023,8(8):131–134.
- Jian WH, Li QX, He CH. Recent advances in the treatment of helicobacter pylori infection[J]. Doctor, 2023, 8(8): 131–134.
- [ 30 ] 王松松,苏艳华,战淑慧,等. 青岛地区幽门螺杆菌对左氧氟沙星耐药性及 *gyrA* 基因突变分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013,22(5):428–430.
- Wang SS, Su YH, Zhan SH, et al. Analysis of the levofloxacin resistance and *gyrA* gene mutation of *Helicobacter pylori* in Qingdao [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013, 22(5): 428–430.
- [ 31 ] Wang YH, Wang FF, Gong XL, et al. Genotype profiles of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and strains with antimicrobial-induced resistance [J]. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 2020, 13(期缺失): 1756284820952596.
- [ 32 ] Fasciana T, Calà C, Bonura C, et al. Resistance to clarithromycin and genotypes in *Helicobacter pylori* strains isolated in Sicily [J]. Journal of Medical Microbiology, 2015, 64(11): 1408–1414.
- [ 33 ] 林定赛,夏莲,方蕾,等. 幽门螺杆菌 *VacA* 基因型与耐药性相关性研究[J]. 医学研究杂志,2018,47(2):124–126.
- Lin DS, Xia L, Fang L, et al. Relevance analysis of *VacA* virulence gene of helicobacter pylori and its drug resistance [J]. Journal of Medical Research, 2018, 47(2): 124–126.

收稿日期:2024-01-03

## (上接第 1330 页)

- Molecular Medicine (Berlin, Germany), 2018, 96(8): 777–790.
- [ 57 ] 王媛媛,朱静,刘娜娜,等. 溶质载体家族 1 成员 5 及谷氨酰胺酶 2 对人甲状腺癌细胞体外恶性行为的影响及机制研究[J]. 陕西医学杂志,2023,52(3):344–348.
- Wang YY, Zhu J, Liu NN, et al. Effect of solute carrier family 1 member 5 and glutaminases 2 on malignant behavior of human thyroid cancer cells in vitro and its mechanism [J]. Shaanxi Medical Journal, 2023, 52(3): 344–348.
- [ 58 ] 黄本林,付瑞,王宁,等. 铜死亡与肿瘤的关系研究进展[J]. 临床误诊误治,2022,35(11):112–116.
- Huang BL, Fu R, Wang N, et al. Research progress on the relationship between Copper mortality and cancer [J]. Clinical Misdiagnosis & Mitherapy, 2022, 35(11): 112–116.
- [ 59 ] 唐妮娜,肖生祥. 微量元素与黑色素瘤[J]. 国外医学:医学地理分册,2007,28(2):67–68.
- Tang NN, Xiao SX. Trace elements and melanoma [J]. Foreign Medical Sciences(Section of Medgeography), 2007, 28(2): 67–68.
- [ 60 ] Lv HZ, Liu X, Zeng XH, et al. Comprehensive analysis of Cuproptosis -Related genes in immune infiltration and prognosis in melanoma[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 930041.
- [ 61 ] Zhang C, Zeng YX, Guo XC, et al. Pan-cancer analyses confirmed the cuproptosis-related gene *FDX1* as an immunotherapy predictor and prognostic biomarker [J]. Frontiers in Genetics, 2022, 13: 923737.
- [ 62 ] 袁媛. *GLS1*、*HIF-1 $\alpha$*  在结直肠癌中的表达及临床意义[D]. 十堰:湖北医药学院,2020.
- Yuan Y. Expression and clinical significance of *GLS1* and *HIF-1 $\alpha$*  in colorectal cancer[D]. Hubei: Hubei University of Medical, 2020.
- [ 63 ] 王婷,李春晓,南鹏,等. 基于多数据库分析代谢相关基因 *DLAT* 在结直肠癌中的表达及其临床意义 [J]. 解放军医学杂志,2019,44(4):311–317.
- Wang T, Li CX, Nan P, et al. Analysis of metabolic associated gene *DLAT* expression in colorectal cancer based on multi-database and its clinical significance [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2019, 44(4): 311–317.

收稿日期:2023-11-01