基于铜死亡理论的抗肿瘤药物递送系统研究进展

刘文影
（天津市宝坻人民医院药剂科，天津 301800）

摘要：铜元素是人体不可或缺的微量元素，体内铜稳态失衡引起细胞死亡的过程称为铜死亡。利用肿瘤组织的生物活性高及对铜元素摄取量大的特点，通过构建含铜药物递送系统以实现杀伤肿瘤细胞、调节肿瘤微环境等目的。根据铜死亡理论，构建含铜药物递送系统应用于抗肿瘤等重大疾病治疗领域具有一定现实意义。文章围绕铜代谢、铜稳态与致癌作用之间的关联，对基于铜死亡理论的含铜药物递送系统展开综述。

关键词：铜死亡；肿瘤治疗；药物递送系统；铜离子载体；研究进展
中图分类号：R979.1^{+}9；R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)01-0049-08
引用：刘文影．基于铜死亡理论的抗肿瘤药物递送系统研究进展[J]．中国医药工业杂志, 2026, **57**(1): 49-56．DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.01.004

Research Progress on Anti-tumor Drug Delivery Systems Based on Cuproptosis Theory

LIU Wenying
(*Dept. of Pharmacy, Tianjin Baodi People's Hospital, Tianjin 301800*)

ABSTRACT: Copper is an indispensable trace element in the human body. The process of cell death caused by the imbalance of copper homeostasis in the body is called cuproptosis. Taking advantages of the high biological activity of tumor tissues and their large uptake of copper, researchers use copper-containing drug delivery system to effectively kill tumor cells and regulate the tumor microenvironment. According to the cuproptosis theory, constructing copper-containing drug delivery systems for the treatment of major diseases such as tumor therapy is of practical significance. This paper reviews the copper-containing drug delivery system based on the cuproptosis theory, focusing on the relationship between copper metabolism, copper homeostasis and carcinogenesis.

Key Words: cuproptosis; tumor therapy; drug delivery system; copper ion-loaded carrier; research progress

细胞铜死亡（cuproptosis）是一种由细胞中过量铜离子作用于线粒体三羧酸循环代谢引起的细胞死亡方式。其机制有别于传统的细胞凋亡以及先前发现的铁死亡通路，而是通过铜离子与线粒体内脂酰化蛋白的结合，引发蛋白寡聚化、铁硫蛋白丢失，并破坏三羧酸循环，最终导致细胞死亡[1]。铜死亡通路与肿瘤的发展密切相关，其上下游的蛋白调控会对肿瘤细胞微环境、信号转导通路等过程产生重大影响[2]。目前已有研究[3]采用含铜抗肿瘤药物递送系统治疗恶性肿瘤，主要包括含铜纳米团簇、含铜金属有机框架、铜螯合物以及铜离子亲和载体等。构建含铜药物递送系统的难点在于合理利用铜死亡机制诱导肿瘤细胞死亡，同时避免铜离子在正常组织内蓄积而导致的中毒。深入剖析不同药物递送系统的优势与不足及临床潜力，通过合理分析与针对性设计基于铜死亡理论的含铜药物递送系统，有望为当前肿瘤药物递送系统面临的治疗困境带来新的曙光。

当前，围绕铜死亡理论展开的含铜药物递送系统相关研究仍较为有限。由于肿瘤内部的复杂微环境，肿瘤细胞铜死亡机制还未被完全阐明，限制了其在肿瘤治疗领域的应用。基于上述局限性，本文

收稿日期：2025-02-08
作者简介：刘文影，主管药师，从事医院药学工作。

详细阐述了体内铜元素的存在形式及铜死亡理论，深入探讨了铜代谢与肿瘤发生、发展的关联，并通过归类分析，总结了当前已有的若干种与铜死亡理论相关的含铜肿瘤治疗药物递送系统，旨在为基于铜死亡理论的抗肿瘤药物递送系统的开发研究提供有力支撑。

1　铜元素的体内生理过程

铜是一种人体内常见的微量元素，对中枢神经、免疫系统、皮肤和骨骼组织，以及肝、心、脑等重要器官的发育和功能有重要影响，也是体内多种合成酶和转运蛋白的辅助因子[4]。正常情况下，成人体内铜含量为 80 ～ 120 mg，且常以 Cu^{+} 和 Cu^{2+} 两种价态存在。饮食来源铜离子的主要吸收部位为十二指肠和小肠[5]，通过肠上皮细胞中的铜转运体 1（copper transport 1，CTR1），将膳食中存在的铜离子还原成 Cu^{+} 后吸收[6]。体内铜含量受到肠道吸收、胆汁排泄等过程的动态调节[7]。

铜转运 ATP 酶 α/β（ATPase copper transporting alpha/beta，ATP7A/B）对维持机体内铜离子的生理功能及含量稳定具有重要作用。一方面，铜通过 ATP7A/B 转运入血并作为辅助因子与多种功能蛋白结合，参与催化人体多种生理反应，包括线粒体有氧呼吸、神经递质代谢、氧化还原稳态等[8]。另一方面，铜离子的代谢也通过 ATP7A/B 介导[9]。ATP7A 将铜转运至门静脉，再通过血浆蛋白和铜蛋白等转运蛋白将铜离子转运至肝脏进行代谢[10]；当铜离子过剩时，ATP7B 会将多余的铜离子转运至胆囊，通过胆汁排泄途径排出体内。

过量摄入铜元素会导致胃肠代谢紊乱、慢性中毒、贫血乃至肝豆状核变性（又称“威尔逊病”）等疾病[11]。铜对机体的重要性及潜在毒性与其组织分布相关，而组织分布受繁杂的铜离子转运系统调控，涉及多种铜相关蛋白及转运蛋白[12]。近年来，许多研究[9]表明铜离子及铜相关蛋白与肿瘤的发生、发展息息相关。铜离子在体内超氧自由基的生成和清除过程中起到双重作用，并且与引发机体炎症反应，以及为肿瘤提供炎性环境促进其进展密切相关。铜离子的双重作用取决于其浓度、化学环境及微环境中的氧化还原状态。生理状态下，铜离子可以调节包括铜 / 锌超氧化物歧化酶 1、细胞色素 C 氧化酶等酶的活性，催化超氧自由基分解成氧和过氧化氢，避免体内炎性微环境的生成。由于铜本身具有氧化还原特性，过量的铜离子可催化内源性过氧化氢发生芬顿及类芬顿的氧化还原反应，生成活性氧（reactive oxygen species，ROS），造成氧化性细胞损伤和细胞死亡[13]。由于细胞与组织对铜的利用需求及对其毒性的抵御，铜离子浓度的调节机制已相当成熟。正常细胞能够高效维持胞内铜离子浓度的动态平衡，且参与调节细胞铜稳态的各类成分在分子水平上均较为常见[14]。

2　铜死亡理论

2022 年，TSVETKOV 等[15]提出了铜死亡机制：铜离子过度聚集可引起硫辛酰化蛋白异常聚集，破坏三羧酸循环，从而使细胞有氧呼吸过程中止，导致细胞死亡。该研究采用铜离子与伊利司莫亲和力高的特性，将铜离子递送至 489 种细胞系中进行观察。结果显示，铜离子可与参与三羧酸循环的丙酮酸脱氢酶结合，进而导致其下游的二氢硫辛酰胺乙酰转移酶（dihydrolipoyllysine-residue acetyltransferase，DLAT）和二氢硫辛酰胺 *S*- 琥珀酰转移酶（dihydrolipoamide *S*-succinyltransferase，DLST）的脂酰化蛋白发生聚集，阻断有氧呼吸过程，从而引发细胞死亡。不仅如此，敲除三羧酸循环中蛋白脂酰化的上游调节因子铁氧还蛋白 1（ferredoxin 1，FDX1）和硫辛酸合成酶（lipoic acid synthetase，LIAS）后，由铜离子介导的铜死亡细胞减少。这一现象阐明铜死亡是由上游 FDX1 介导，引起 DLAT、DLST 脂酰化蛋白聚集以及 Fe-S 蛋白簇丢失，最终导致铜离子依赖性细胞死亡。

综上所述，铜死亡是由细胞内铜代谢中断引发的特定类型铜介导细胞死亡或铜中毒现象，其发生涉及氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激及细胞内金属铜离子失衡等一系列机制。就其机制而言，铜的细胞内蓄积是由铜与三羧酸循环中的硫辛酰化酶结合所驱动的。这种相互作用会引发蛋白质聚集（如金属硫蛋白的聚集）及蛋白毒性应激，最终导

致细胞死亡。

3 基于铜死亡的肿瘤治疗相关的信号通路

在铜离子的代谢进程中，ATP7A 可将体内的铜转运给赖氨酰氧化酶（lysyl oxidase，LOX）[16]，从而促进 LOX 介导的肿瘤转移。这是与铜死亡相关的关键上游信号。相关文献 [17] 报道，当铜离子转运至细胞中后会与谷胱甘肽（glutathione，GSH）结合形成复合体，并转运至金属硫蛋白 [18]。金属硫蛋白是与机体金属离子解毒相关的重要蛋白质家族，如铁硫簇蛋白就是与铁死亡、铜死亡都息息相关的重要上游蛋白；两种金属离子引起的细胞死亡都是由于上游金属硫蛋白的缺失而导致的 [19]。

丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路与多种恶性肿瘤的发展息息相关。TURSKI 等 [20] 报道称细胞内的铜离子可激活 MAPK 通路中的激酶，促进恶性肿瘤发生。BRADY 等 [21] 进一步证实，铜离子可通过与 MAPK 通路中的激酶相互作用，促进 MAPK 对下游胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）的磷酸化。有研究 [22] 表明，铜离子可以结合 3- 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1（3-phosphoinositide dependent protein kinase-1，PDK1），促进其与丝氨酸 / 苏氨酸激酶 AKT 的相互作用，并以依赖磷脂酰肌醇 -3- 激酶（phosphatidylin-ositol-3-kinase，PI3K）的方式激活 AKT 的致癌信号。因此，阻断铜离子的转运途径，可减少 AKT 信号，抑制肿瘤发生、发展。

铜与肿瘤免疫微环境的多种因素相关。被肿瘤细胞高度浸润的免疫细胞是肿瘤微环境的重要组成部分，包括肿瘤相关巨噬细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞等亚群。有研究 [23] 表明，肿瘤细胞内的铜离子水平会影响肿瘤细胞程序性死亡受体配体 -1（programmed death-ligand 1，PD-L1）的表达，且肿瘤组织中 CTR1 和 PD-L1 表达水平之间有很强的相关性。该研究揭示了铜离子在调节 PD-L1 表达水平和促进肿瘤细胞免疫逃逸中的作用，预示了铜螯合剂用于抗肿瘤免疫增强剂的潜力。铜离子对肿瘤免疫微环境的调节是一个复杂的过程，且相关分子机制尚不明确，目前尚缺乏深入阐述铜调控肿瘤免疫微环境的相关研究。

铜在肿瘤的发生、发展过程中可诱导炎症细胞浸润 [24]，产生大量 ROS，引起肿瘤部位的炎症反应，损坏正常细胞 DNA，从而导致正常细胞坏死。而研究 [25] 表明，将化疗药物与铜离子联合应用，能够有效增加 ROS 的生成，并促进肿瘤细胞凋亡，从而显著提升化疗药物的抗肿瘤效果。

4 铜相关药物递送系统用于抗肿瘤的研究

基于体内铜稳态 / 失衡与肿瘤发生、转移的密切关系以及铜死亡理论体系，众多学者开发了用于肿瘤治疗的含铜或铜介导的药物递送系统。铜基纳米材料本身具有较好的生物相容性，不良反应少、安全性高，且铜可催化类芬顿反应生成 ROS 杀伤肿瘤细胞 [26]，能有效与铜死亡理论产生协同治疗效果，再辅以光热治疗等手段能大幅提高疗效。因此，铜基纳米材料是一种潜力较高的抗肿瘤治疗载体。下面分别介绍现有的含铜药物递送系统，包括铜螯合剂、铜纳米团簇、含铜金属有机框架（metal-organic framework，MOF）和铜离子亲和载体等。

4.1 铜螯合剂

铜螯合剂是通过 2 个或多个配位体与铜离子螯合形成的环状金属配合物。目前，已有多项针对不同恶性肿瘤的铜螯合剂进入临床试验的报道 [27]。文献 [28] 报道，铜螯合剂可与细胞中的铜离子螯合形成环状螯合物，通过耗竭肿瘤细胞内的铜离子，影响肿瘤组织中铜离子参与的代谢活动，如导致肿瘤组织糖酵解抑制及血管新生异常，从而抑制肿瘤的发展和转移。同时，铜螯合剂也适用于维持体内铜稳态，通过络合铜离子而减少正常组织中铜死亡的发生 [29]。目前常见的铜离子螯合剂包括四硫钼酸铵（tetrathiomolybdate，TTM）、D- 青霉胺。

TTM 可通过下调促血管生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）和核因子 κB（nuclear factor κ-B，NF-κB）、降低人表皮生长因子 -2（human epidermal growthfactor receptor 2，HER2）阳性和炎性乳腺癌的血管生成，阻碍肿瘤发展 [30]。当与细胞毒性抗肿瘤药联用时，TTM 可通过协同作用增加肿瘤细胞的凋亡，发挥化疗增敏剂的功效 [31]。TTM 还可通

过下调低氧诱导因子 1α(hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α)，抑制卵巢癌内膜血管生成，抑制铜依赖性线粒体复合物Ⅳ，破坏三羧酸循环的线粒体呼吸链，导致肿瘤组织代谢异常[32]。目前，分别由美国达特茅斯妇科医院及纪念斯隆 - 凯特琳癌症中心牵头的 TTM 用于治疗三阴性乳腺癌的临床试验已经进展到Ⅱ期（临床登记号 NCT06134375，NCT00195091），表明 TTM 具有临床转化潜力。

文献[33]证明 D- 青霉胺在铜离子存在的情况下，可提高肿瘤细胞（如人乳腺癌 MCF-7 细胞）内的 ROS 水平。另有研究[34]采用 D- 青霉胺与卡铂或电离辐射协同治疗间皮瘤。结果显示，在协同治疗下，D- 青霉胺可耗竭肿瘤细胞内的铜，减少血管新生，增加 $CD4^+$ T 细胞对肿瘤组织浸润，从而减缓肿瘤生长。目前，国外有将 D- 青霉胺用于头颈鳞癌等的放射性治疗佐剂的临床试验[35]，国内仅有利用 D- 青霉胺铜螯合剂治疗由铜离子代谢异常引起的肝豆状核变性的临床试验（临床试验登记号 CTR20252802）。

4.2 基于铜死亡理论的抗肿瘤递送系统

4.2.1 铜纳米团簇

金属纳米团簇常用于化学发光、光催化、生物传感器等领域，具有粒径小、化学结构稳定、载药量高等优势。文献[36]通过透射电镜及聚集发光增强试验证明了铜纳米团簇的优越物理化学性能，说明其具备作为生物传感器以及成像系统的潜质。而铜死亡理论扩展了铜纳米团簇在肿瘤治疗药物递送系统中的应用。因而，铜纳米团簇因纳米级粒径及聚集发光的特性，在肿瘤治疗材料中脱颖而出。

ZHANG 等[37]合成了一种透明质酸修饰的负载多柔比星的含铜纳米团簇，并用于肿瘤治疗。研究显示，合成的铜纳米团簇粒径仅 1.9 nm，可通过自发光实现定位，相较于其他含铜纳米粒具有更好的定位追踪性。该研究通过 2 种铜死亡关键指标（蛋白脂酰化上游的 FDX1 和 LIAS）的抑制试验，证明铜纳米团簇可以引发铜死亡。该铜纳米团簇可利用光动力学特性与负载的多柔比星实现光动力 - 化学动力学协同治疗；还可通过诱导肿瘤的高过氧化氢环境发生类芬顿反应，显著提高肿瘤细胞内的 ROS 含量，从而有效杀伤肿瘤细胞并解除由肿瘤间质细胞隔绝所导致的免疫抑制，促进铜纳米团簇向深层肿瘤浸润。

铜纳米团簇由于具有高载药量、高化学动力学效率、可免疫逃逸及良好的靶向性等优势，在肿瘤治疗领域潜力很大。但目前其相关研究只停留在基础研究阶段，临床上还未见该类型制剂的相关报道。究其根源，是由于铜纳米团簇中承担化学动力学治疗功能的亚铜离子价态相对难以调控，且其合成过程中以肼作为催化剂。这 2 个因素共同构成了其工业规模化生产的主要瓶颈。

4.2.2 含铜金属有机框架（MOF）

作为一种修饰潜力大、载药量高的载体，MOF 材料在基于铜死亡理论的药物递送系统中具有较好的应用前景。JI 等[38]制备了一种含铜离子的 MOF 材料，共负载米托蒽醌、阿昔替尼后，用小鼠乳腺癌细胞（4T1 细胞）膜包被，构建了细胞膜包被的多能纳米粒（M/A@MOF@CM）。研究表明，该含铜纳米粒通过上调 FDX1 和 LIAS 实现了基于铜死亡理论的肿瘤细胞凋亡，并通过下调谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase）验证了该作用机制；同时，该含铜纳米粒在激光照射下可实现光热 - 光动力疗法协同作用，经双重机制激发 ROS 生成。此外，利用肿瘤细胞膜的作用靶向递送米托蒽醌，实现了对肿瘤细胞转移的抑制；并通过重塑免疫微环境，诱导免疫原性肿瘤细胞死亡（immunogenic cell death，ICD）。文献[39]报道负载光敏剂 IR-808 的含铜 MOF 纳米粒具有较好的生物相容性，可实现光 - 热 - 铜死亡多协同治疗，抗肿瘤疗效较好。该研究再次验证了 MOF 纳米粒应用于抗肿瘤药物递送的安全性，展现了含铜 MOF 实现多手段协同治疗的可行性。

目前，相关研究显示，含铜 MOF 在抗肿瘤领域仍以协同治疗策略为主，单一 MOF 材料往往难以实现理想的抗肿瘤效果。在基础研究中，含铜 MOF 作为一种优良载体，可搭载多种治疗手段所需的佐剂，如：光敏剂、光热剂、成像剂等；然而，复杂的制剂

组成与制备工艺限制了含铜 MOF 临床转化的潜力。

4.2.3 铜离子亲和载体

铜离子亲和载体通常是与铜离子形成的亲脂性配合物，可转运到细胞内提高铜离子浓度。文献[40]报道了具备携带铜离子穿越细胞膜进入细胞能力的双硫仑（disulfiram，DSF）以及伊利司莫。后经证实，这 2 种化合物可与铜离子形成配合物，经 ATP7A/B 转运进入细胞，引起细胞铜死亡[34]。同时，这 2 种化合物与铜离子形成的配合物可有效抑制蛋白酶解系统的上游信号转导，破坏泛素化蛋白酶及其相关的 ATP 合酶，进而抑制泛素化蛋白的降解，大幅减缓细胞增殖速率[41-42]。伊利司莫本身就具有抗肿瘤活性，其与铜离子形成的配合物能实现化疗及铜死亡多重机制的肿瘤治疗[43]。

DSF 作为获得 FDA 批准的酒精成瘾治疗药物，同时对体内的游离铜离子具有高亲和性，是一种治疗前景巨大的铜离子亲和载体[44]。体内单独存在的铜离子以及 DSF 抗肿瘤活性可以忽略不计，而铜离子与 DSF 及其体内代谢物二乙基二硫代氨基甲酸酯（dithiocarbamate，DTC）形成的配合体［$Cu(DTC)_2$/CuET］则具有抗肿瘤活性[45]。

然而，采用铜离子亲和载体势必会引起机体内铜离子的蓄积，打破铜稳态，产生不良反应。因此，铜离子亲和载体抗肿瘤策略需对体内铜离子浓度进行合理调控，并提高制剂的靶向性，从而提升铜离子在肿瘤组织的蓄积量，同时减少其在正常组织中的分布。铜离子与 DSF 在体内正常组织的蓄积代谢也会形成具有细胞毒性的 CuET，对正常组织产生严重的毒性。SUN 等[46]为实现 DSF 和铜在肿瘤部位特异性地发挥作用，设计了一种负载 DSF、多酚铜（PA-Cu）与谷氨酰胺摄取抑制剂［*N*- 甲基 -*N*'- 苄基 -*N*-（2,6- 二甲基苯基）乙酰胺（V9302）］的基于羟丙基壳聚糖（hydroxypropyl chitosan，HPCS）的原位水凝胶。该水凝胶的交联网状结构能实现铜离子的缓释，避免引起体内铜离子过度蓄积；V9302 可以抑制肿瘤内部高度富集的 GSH 氧化铜离子，提高 CuET 的细胞毒性。小鼠体内试验结果显示，该水凝胶体内抑瘤率达到 67.5%，且安全性良好，证明原位共递送水凝胶是一种提高 DSF 和铜离子协同抗肿瘤活性的有效手段。

目前，由捷克帕拉茨基大学牵头的利用含铜 DSF 制剂治疗转移性乳腺癌的临床试验（EUCT-2024-514665-19-00）已进展到Ⅱ期[47]。该项目通过评估临床缓解率（response rate，RR）和临床获益率（clinical beneficial rate，CBR）来评价 DSF 和铜制剂的治疗效果。初步结果表明，DSF 和铜制剂可有效延长转移性乳腺癌患者的总生存期。后续将进一步确定 DSF 及其活性代谢物与铜补充剂联合使用的药动学参数，补充描述 DSF 与铜补充剂联合使用的安全性。

据文献[48]报道，仅采用 DSF 与体内膳食来源的铜结合，会由于铜离子不足而导致 DSF 代谢物 DTC 和铜形成配合体，在正常组织蓄积引起不良反应。因此，体内铜离子与 DSF 含量的动态平衡是铜离子亲和载体递送时需要重点考虑的问题。DING 等[49]根据肿瘤组织中成纤维细胞激活蛋白 α（fibroblast activation protein α，FAPα）高表达的特性，开发了一种 FAPα 可激活纳米制剂，用于共递送 DSF 代谢物的共轭聚合物前药，实现了靶向肿瘤部位的可调控化疗 - 成像一体化系统。该载体在肿瘤部位可被特异性地激活，释放可在肿瘤组织内部与铜离子结合的 DTC，在原位形成具有化疗细胞毒性的 $Cu(DTC)_2$；而在正常组织细胞，该载体则能维持共轭聚合物处于无毒形态[50]。

5 结语

铜死亡与肿瘤的发展、转移等过程密切相关，作为一个新兴的理论与研究热点，得到了广大学者的关注与研究。通过与传统抗肿瘤药、基因治疗及肿瘤靶向药物递送等手段联合，可提升铜介导的肿瘤细胞死亡率，显著增强抗肿瘤治疗效果。值得注意的是，细胞不同形式死亡的过程并非仅由几种蛋白的简单上调或下调所驱动；铜死亡的触发条件及其分子机制尚未完全阐明；不同肿瘤细胞对铜死亡治疗策略的应答敏感性也制约着相关治疗方案的临床应用。同时，肿瘤组织是否会进化出通过 ATP7A/B 外排肿瘤细胞内铜离子的“耐药机制”，也是众多

学者的研究方向。而从药物递送系统设计的角度出发，将铜离子精准递送至肿瘤细胞的同时，控制铜离子在肿瘤细胞内蓄积的浓度，避免对正常组织的毒性反应也是一大难点。基于铜死亡理论的肿瘤治疗手段的临床应用，仍需积极推进。该疗法在人体中的疗效与安全性亟待严格验证，而降低潜在的系统性毒性，则是临床应用前亟需攻克的核心难题。未来仍需对铜死亡机制的动态过程展开更深入的研究，以期为基于铜死亡通路的抗肿瘤药物递送系统研发提供更坚实可靠的科学支撑。

参考文献：

[1] MING H, YIN C K, HUANG Z, *et al*. Trace silver doping improved the efficiency of copper-based Fenton-like catalysts cathode for wastewater treatment [J]. *Colloids Surf A*, 2024, **703**(1): 135261.

[2] SPRINGER C, HUMAYUN D, SKOUTA R. Cuproptosis: unraveling the mechanisms of copper-induced cell death and its implication in cancer therapy [J]. *Cancers* (Basel), 2024, **16**(3): 647.

[3] MAO C, WANG M, ZHUANG L, *et al*. Metabolic cell death in cancer: ferroptosis, cuproptosis, disulfidptosis, and beyond [J]. *Protein Cell*, 2024, **15**(9): 642-660.

[4] 向思佳, 刘扬中. 微量元素铜与人体生理功能和疾病[J]. 大学化学, 2022, **37**(3): 7-13.

[5] de ROMAÑA DL, OLIVARES M, UAUY R, *et al*. Risks and benefits of copper in light of new insights of copper homeostasis [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2011, **25**(1): 3-13.

[6] NOSE Y, WOOD L K, KIM B E, *et al*. Ctr1 is an apical copper transporter in mammalian intestinal epithelial cells *in vivo* that is controlled at the level of protein stability [J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(42): 32385-32392.

[7] RUIZ L M, LIBEDINSKY A, ELORZA A A. Role of copper on mitochondrial function and metabolism [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, **8**: 711227.

[8] TAPIERO H, TOWNSEND D M, TEW K D. Trace elements in human physiology and pathology. Copper [J]. *Biomed Pharmacother*, 2003, **57**(9): 386-398.

[9] CHEN L Y, MIN J X, WANG F D. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 378.

[10] SON M, ELLIOTT J L. Mitochondrial defects in transgenic mice expressing Cu, Zn superoxide dismutase mutations, the role of copper chaperone for SOD1 [J]. *J Neurol Sci*, 2014, **336**(1): 1-7.

[11] 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.

[12] 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.

[13] NÝVLTOVÁ E, DIETZ J V, SERAVALLI J, *et al*. Coordination of metal center biogenesis in human cytochrome c oxidase [J]. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 3615.

[14] ISHIDA S, ANDREUX P, POITRY-YAMATE C, *et al*. Bioavailable copper modulates oxidative phosphorylation and growth of tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, **110**(48): 19507-19512.

[15] 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.

[16] MAVIL-GUERRERO E, VAZQUEZ-DUHALT R, JUAREZ-MORENO K. Exploring the cytotoxicity mechanisms of copper ions and copper oxide nanoparticles in cells from the excretory system [J]. *Chemosphere*, 2024, **347**: 140713.

[17] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, **22**(4): 266-282.

[18] XIE J M, YANG Y N, GAO Y B, *et al*. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers [J]. *Mol Cancer*, 2023, **22**(1): 46.

[19] WATANABE T, YONEMOTO S, IKEDA Y, *et al*. Copper deficiency anemia due to zinc supplementation in a chronic hemodialysis patient [J]. *CEN Case Rep*, 2024, **13**(6): 440-444.

[20] TURSKI M L, BRADY D C, KIM H J, *et al*. A novel role for copper in Ras/mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, **32**(7): 1284-1295.

[21] BRADY D C, CROWE M S, TURSKI M L, *et al*. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis [J]. *Nature*, 2014, **509**(7501): 492-496.

[22] SHANBHAG V, JASMER-MCDONALD K, ZHU S, *et al*. ATP7A delivers copper to the lysyl oxidase family of enzymes and promotes tumorigenesis and metastasis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, **116**(14): 6836-6841.

[23] WANG L, XU Y T, LIU C, *et al*. Copper-doped MOF-based nanocomposite for GSH depleted chemo/photothermal/chemodynamic combination therapy [J]. *Chem Eng J*, 2022, **438**: 135567.

[24] DEGIRMENCI U, WANG M, HU J. Targeting aberrant RAS/RAF/MEK/ERK signaling for cancer therapy [J]. *Cells*, 2020, **9**(1): 198.

[25] GUO J P, CHENG J, ZHENG N, *et al*. Copper promotes tumorigenesis by activating the PDK1-AKT oncogenic pathway in a copper transporter 1 dependent manner [J]. *Adv Sci*, 2021, **8**(18): 2004303.

[26] ZHOU B H, GUO L, ZHANG B, *et al*. Disulfiram combined with copper induces immunosuppression via PD-L1 stabilization in hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, **9**(11): 2442-2455.

[27] OLIVERI V. Selective targeting of cancer cells by copper ionophores: an overview [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, **9**: 841814.

[28] ARFIN S, JHA N K, JHA S K, *et al*. Oxidative stress in cancer cell metabolism [J]. *Antioxidants* (Basel), 2021, **10**(5): 642.

[29] RAJAGOPAL G, NIVETHA A, SUNDAR M, *et al*. Mixed phytochemicals mediated synthesis of copper nanoparticles for anticancer and larvicidal applications [J]. *Heliyon*, 2021, **7**(6): e07360.

[30] HE X Z, PAN S Y, MA Z Y, *et al*. Polymeric copper chelator for long-term inhibition of breast cancer proliferation and lung metastasis [J]. *Chem Mater*, 2023, **35**(24): 10713-10723.

[31] CASTILLO-VELILLA I D, ROMERO-MUÑIZ I, MARINI C, *et al*. Copper single-site engineering in MOF-808 membranes for improved water treatment [J]. *Nanoscale*, 2024, **16**(13): 6627-6635.

[32] da SILVA D A, DE LUCA A, SQUITTI R, *et al*. Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment [J]. *J Inorg Biochem*, 2022, **226**: 111634.

[33] MAO L, HUANG C H, SHAO J, *et al*. An unexpected antioxidant and redox activity for the classic copper-chelating drug penicillamine [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, **147**: 150-158.

[34] ZHANG X, HAN X H. Targeting cuproptosis for cancer therapy: focus on the anti-tumor immune system [J]. *Cancer Pathog Ther*, 2024, **3**(3): 226-243.

[35] BAEERI M, MOMTAZ S, NAVAEI-NIGJEH M, *et al*. Molecular evidence on the protective effect of ellagic acid on phosalone-induced senescence in rat embryonic fibroblast cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, **100**(1): 8-23.

[36] ZHANG C F, LIN Y D, KEVIN M K, *et al*. Ligand modification strategy enhancing highly sensitive smart copper nanoclusters fluorescent tag for visual monitoring of aquatic products freshness [J]. *Food Chemistry*, 2026, **498**(Part 1): 147156.

[37] ZHANG J, LI P F, WANG T Y, *et al*. A copper nanocluster-based multifunctional nanoplatform for augmented chemo/chemodynamic/photodynamic combination therapy of breast cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2023, **187**: 106632.

[38] JI M, LIU H B, LIANG X X, *et al*. Tumor cells are under siege from all sides: tumor cell-mimic metal-organic framework nanoparticles triggering cuproptosis/ferroptosis/apoptosis for chemo-chemodynamic-photothermal-immunological synergistic antitumor therapy [J]. *Chem Eng J*, 2024, **485**: 149640.

[39] JIA X F, LI J, WANG E. Cu nanoclusters with aggregation induced emission enhancement [J]. *Small*, 2013, **9**(22): 3873-3879.

[40] POOLADANDA V, THATIKONDA S, BALE S, *et al*. Nimbolide protects against endotoxin-induced acute respiratory distress syndrome by inhibiting TNF-α mediated NF-κB and HDAC-3 nuclear translocation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, **10**(2): 81.

[41] BAEERI M, MOMTAZ S, NAVAEI-NIGJEH M, *et al*. Molecular evidence on the protective effect of ellagic acid on phosalone-induced senescence in rat embryonic fibroblast cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, **100**(1): 8-23.

[42] QI H, SHI H Y, YAN M B, *et al*. Ammonium tetrathiomolybdate relieves oxidative stress in cisplatin-induced acute kidney injury via Nrf2 signaling pathway [J]. *Cell Death Discov*, 2023, **9**(1): 259.

[43] AASETH J O, NURCHI V M. Chelation combination–a strategy to mitigate the neurotoxicity of manganese, iron, and copper? [J]. *Biomolecules*, 2022, **12**(11): 1713.

[44] KIM K K, ABELMAN S, YANO N, *et al*. Tetrathiomolybdate inhibits mitochondrial complex Ⅳ and mediates degradation of hypoxia-inducible factor-1alpha in cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2015, **5**: 14296.

[45] CHEN S Y, CHANG Y L, LIU S T, *et al*. Differential cytotoxicity mechanisms of copper complexed with disulfiram in oral cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(7): 3711.

[46] SUN Z Q, WEI S Y, GUO Q S, *et al*. V9302-loaded copper-

polyphenol hydrogel for enhancing the anti-tumor effect of disulfiram［J］. *J Colloid Interface Sci*, 2025, **678**(Pt B): 866-877.

［47］ 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.

［48］ HASINOFF B B, YADAV A A, PATEL D, *et al*. The cytotoxicity of the anticancer drug elesclomol is due to oxidative stress indirectly mediated through its complex with Cu(Ⅱ)［J］. *J Inorg Biochem*, 2014, **137**: 22-30.

［49］ DING Y Q, HUANG Z Q, LUO Y, *et al*. A fibroblast activation protein α-activatable nanoagent co-delivering diethyldithiocarbamate and copper for tumor therapy and imaging［J］. *Acta Biomater*, 2024, **187**: 1878-7568.

［50］ TSVETKOV P, DETAPPE A, CAI K, *et al*. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress［J］. *Nat Chem Biol*, 2019, **15**(7): 681-689.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：中国医药工业信息中心

41、117 页：公益广告