



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.016
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.016
China Journal of General Surgery, 2024, 33(7):1172-1179.

· 文献综述 ·

铜死亡在肝细胞癌发病机制中的研究进展

董昌君^{1,2}, 张先林^{1,2}

(1. 三峡大学附属仁和医院 普通外科, 湖北 宜昌 443001; 2. 三峡大学肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 湖北 宜昌 443002)

摘要

铜是生命体重要的微量元素之一, 铜缺乏和铜过载均会对细胞造成损害, 因此, 细胞内的铜含量维持在一个合理的范围内十分重要。铜死亡是被确立的一种新型独立的程序性细胞死亡方式, 主要是线粒体功能受损, 细胞中铜过载会导致三羧酸循环中的酯酰化蛋白异常寡聚, 铁-硫簇蛋白丢失, 造成蛋白毒性应激反应, 从而破坏细胞内稳态引发铜死亡。肝细胞癌(HCC)中的铜浓度高于正常是铜死亡发生的条件之一。铜死亡在HCC发生发展中至关重要, 对促进血管生成、免疫逃逸、调节经典信号通路以及诱导其他细胞死亡方式等方面发挥了重要作用。铜死亡影响细胞稳态、参与调节多种生物学过程; 在HCC免疫微环境中, 生物信息学分析揭示了铜死亡与CD8⁺T细胞、滤泡树突细胞、T辅助细胞等免疫细胞浸润具有相关性, 其分子调控机制在克服靶向药物的耐药性中具有潜力, 包括抗PD-L1的免疫逃逸、抗索拉非尼耐药性等。铜离子载体双硫仑可激活其他细胞死亡程序, 增强了HCC治疗的敏感性及克服耐药性, 铜纳米颗粒联合铜离子载体的抗肿瘤策略具有发展前景。基于铜死亡相关基因建立HCC预后模型存在优势, 但仍需要进一步的机制研究和临床验证。综上, 笔者就铜死亡在HCC发病机制中的重点进展和关注点进行总结和论述, 以期对相关研究提供参考。

关键词

癌, 肝细胞; 铜死亡; 肿瘤微环境; 综述
中图分类号: R735.7

Cuproptosis in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: a research progress review

DONG Changjun^{1,2}, ZHANG Xianlin^{1,2}

(1. Department of General Surgery, the Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443001, China;
2. Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002, China)

Abstract

Copper is one of the essential trace elements for living organisms. Both copper deficiency and overload can damage cells, and maintaining intracellular copper levels within a reasonable range is crucial. Cuproptosis is a newly established distinct form of programmed cell death. It is primarily characterized by mitochondrial dysfunction. Copper overload in cells can lead to abnormal oligomerization of acylated proteins in the tricarboxylic acid cycle and loss of Fe-S cluster proteins, causing proteotoxic stress

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(2022CFB328)。

收稿日期: 2024-04-15; 修订日期: 2024-05-16。

作者简介: 董昌君, 三峡大学附属仁和医院硕士研究生, 主要从事肝胆疾病临床与基础方面的研究。

通信作者: 张先林, Email: xianlin.zhang@163.com

responses that disrupt intracellular homeostasis, triggering cuproptosis. One of the conditions for cuproptosis is the higher concentration of copper in hepatocellular carcinoma (HCC) cells compared to normal cells. Cuproptosis plays a crucial role in the development and progression of HCC, contributing significantly to angiogenesis promotion, immune evasion, regulation of classical signaling pathways, and induction of other cell death modalities. Cuproptosis impacts cellular homeostasis and participates in regulating various biological processes. In the immune microenvironment of HCC, bioinformatics analysis has revealed a correlation between cuproptosis and the infiltration of immune cells such as CD8⁺ T cells, follicular dendritic cells, and helper T cells. Its molecular regulatory mechanisms hold the potential to overcome drug resistance, including resistance to anti-PD-L1 therapy and sorafenib. Copper ion carriers like disulfiram can activate other cell death programs, enhancing the sensitivity of HCC treatment and overcoming drug resistance. The anti-tumor strategy of combining copper nanoparticles with copper ion carriers shows promising prospects. Establishing HCC prognostic models based on cuproptosis-related genes offers advantages, but further mechanistic studies and clinical validation are required. In summary, this paper reviews and discusses the key advances and focal points of cuproptosis in the pathogenesis of HCC, aiming to provide a reference for related research.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Cuproptosis; Tumor Microenvironment; Review

CLC number: R735.7

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第六大常见恶性肿瘤和第四大癌症相关死亡原因, 其在我国的发病率和病死率也处于高水平, HCC 发病隐匿, 通常中晚期时被确诊, 靶向治疗和免疫治疗为中晚期 HCC 的优选方案, 目前迫切需要有价值的生物标志物及治疗靶点为个性化精准治疗提供帮助^[1-4]。铜是人体中的金属微量元素, 具有氧化还原活性, 能驱动大量关键代谢酶完成多种生理过程, 并可通过芬顿化学反应产生具有破坏性的活性氧物质^[5]。活性氧物质可以破坏细胞膜完整性、干扰线粒体功能、损伤 DNA 等生物学过程对体内细胞产生多种伤害^[6]。铜代谢在肿瘤发病和治疗中起双重作用, 前期研究^[7-10]表明, 铜离子浓度变化对 HCC、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、食管癌等产生重要影响, 可促进或抑制肿瘤的生长, 参与分子调控机制, 影响治疗过程。

2022 年 Tsvetkov 等^[11]确定了一种新型细胞调节性死亡形式—“铜死亡 (cuproptosis)”。铜死亡区别于其他类型细胞死亡之处主要是酯酰化蛋白异常聚集及铁-硫簇蛋白减少过程, 并能导致线粒体收缩、染色质破裂、细胞膜损伤等一系列形态学表现^[12]。铜死亡与肿瘤的联系紧密, 对肿瘤的增殖、血管生成、自噬、免疫微环境等方面作用巨大^[13]。前期研究^[14-15]通过生物信息学分析, 构建铜

死亡相关长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的新预后模型, 证实了铜死亡与免疫信号通路、肿瘤微环境、免疫治疗及药物反应密切相关, 有利于发现新的治疗靶点, 减少常规疗法的耐药性, 从而影响 HCC 的生长和转移, 也验证了其在预测 HCC 总体生存期方面的准确性; 铜死亡相关基因是 HCC 中的潜在调节因子, 可影响 HCC 患者的免疫状态及临床预后。此外, ARID1A 缺陷 HCC 存活依赖于三羧酸循环, 对铜介导的治疗更为敏感, 铜死亡干扰三羧酸循环机制有望成为潜在治疗策略^[16]。铜死亡与 HCC 关系密切, 当前该方面研究仍处于起步阶段, 大多是以生物信息学为主要分析方式的基础研究, 基本阐述了铜死亡对 HCC 发生发展的作用机制, 但以铜死亡为基础的临床研究尚存不足。为此, 本文重点综述铜死亡对 HCC 的主要作用机制, 旨在探索铜死亡在 HCC 诊疗过程中的重要意义, 深入挖掘其潜在的临床价值。

1 铜代谢及其作用功能

1.1 铜稳态及主要代谢

铜是所有真核生物不可或缺的微量营养元素, 对维持人体的生长发育至关重要^[17]。铜的摄取、

排泄主要是通过肠道来调节,且能够在一定的浓度范围内来维持稳定的铜转运^[18]。铜的吸收主要在十二指肠,先由高亲和力铜转运蛋白1将铜摄取,再经铜转运蛋白ATP酶 α (copper-transporting ATPase alpha, ATP7A)将铜转运入血,进入门静脉循环;铜主要在肝内储存和利用,当铜离子过载时,铜转运蛋白ATP酶 β (copper-transporting ATPase beta, ATP7B)会将过量的铜转入毛细胆管,最终经肠道排泄^[19]。

游离铜对细胞有害,金属硫蛋白和谷胱甘肽可维持胞内铜离子的低浓度状态;铜是一种氧化还原活性金属,缺乏时也会使铜依赖性抗氧化酶降低,导致活性氧物质蓄积,从而引发氧化应激,所以体内必须严格控制铜量^[20-21]。铜稳态失衡会导致疾病的产生,例如铜在人体内的缺乏和蓄积分别导致门克斯病(Menkes disease)和威尔逊氏症(Wilson disease),据悉这是由ATP7A和ATP7B的隐性缺陷引起的^[22]。铜对机体可被视为一把“双刃剑”,尽管近几年的研究一直强调铜稳态、生物学和医学之间的相互作用,但目前还没能完整地将对铜的生物学功能作出系统的解释。

1.2 铜死亡的主要机制

铜死亡是一种新型且独特的细胞死亡方式,干扰三羧酸循环是铜死亡关键过程^[23]。Tsvetkov等^[11]通过实验筛选出铜离子载体—伊利司莫(elesclomol),并证明铜死亡存在一系列可调节的效应机制,而且验证发现线粒体呼吸的细胞对载铜伊利司莫的敏感性异常明显,进入线粒体的铜离子没有直接靶向电子传递链,在铁氧化还原蛋白1(ferredoxin 1, FDX1)调控下进行酯酰化蛋白寡聚,从而引导相关酶进入三羧酸循环干扰代谢过程,引发细胞性死亡。其中的FDX1可通过提供电子来启动由硫辛酸合酶催化的自由基链式反应,还能在细胞色素p450依赖的类固醇转化中发挥作用^[24]。但是,铜离子如何在FDX1调节下参与氧化还原进而诱发铜死亡具体机制目前尚无研究。

2 铜死亡在肿瘤中的作用

2.1 铜与肿瘤研究进展

铜在肿瘤中作用复杂,既能促进肿瘤发展,也能抑制肿瘤生长;已有报道^[25-26]铜在肺癌、乳腺癌患者的肿瘤组织、血液中升高。在癌细胞进行

快速分裂过程中,铜作为关键酶的辅助因子,为了满足需求,铜浓度升高对促进癌细胞增殖有重要意义;但铜过量可能破坏蛋白酶体的功能,影响蛋白质的降解过程最终诱导细胞死亡^[27]。铜死亡概念来源于铜离子载体对抗肿瘤的研究,当前通过生物信息学分析探讨铜死亡相关基因与肿瘤的关联已取得一定进展,比如利用预测模型验证了铜死亡相关基因PDHA1高表达的乳腺癌患者预后效果较差^[11, 28-29]。为此,在前述的基础上,铜死亡与肿瘤有关调控机制值得进一步挖掘和探讨。

2.2 促进肿瘤免疫逃逸

Qin等^[30]表明,在肺癌、子宫内膜癌等肿瘤中,铜死亡与肿瘤微环境评分呈负相关,与PD-L1呈正相关,参与肿瘤的免疫逃逸。在HCC小鼠模型中,铜螯合剂能通过干扰素、STAT3依赖机制诱导巨噬细胞PD-L1表达的过程,削弱CD8⁺T细胞功能,以加速肿瘤生长促进免疫逃逸,铜调节的LOXL激活策略可为优化免疫治疗和改善肿瘤微环境提供新帮助^[27, 31]。此外,铜诱导的注射水凝胶可通过限制癌症相关成纤维细胞来逆转免疫抑制状态的微环境,从而增强体内抗PD-L1的治疗效果,为临床上提供了一种强大的抗肿瘤新策略^[32]。

2.3 诱导自噬

自噬是一种维持细胞质量的稳态调节程序,受一组基因调节,能将细胞质内的物质运输到溶酶体进行降解,并与多种细胞的生物调控途径相互作用^[33]。自噬与铜死亡存在密切关联,Polishchuk等^[34]通过对比ATP7B敲除细胞和野生型细胞,发现暴露于相同铜浓度下富含自噬结构的ATP7B敲除细胞可免受铜诱导的细胞死亡,也就意味着在ATP7B免疫缺陷的Wilson病患者中,铜量过载可能会激活自噬。前期研究发现,铜可以通过增加自噬相关基因蛋白表达、调节相关通路或诱导各种细胞的氧化应激来引发自噬,而且在肺腺癌中,铜可直接结合并激活Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物中的自噬激酶^[35]。Xue等^[36]证实铜可通过谷胱甘肽过氧化物酶4介导的自噬过程来促进胰腺癌细胞发生铁死亡,但不排除铜是否干扰了其他的细胞死亡途径,需进一步验证。

2.4 参与癌症信号通路

铜死亡可参与结合或者激活多种信号通路中的关键分子,可间接或直接影响肿瘤发生发展、代谢、靶向免疫治疗等过程。Zhu等^[37]通过基因集

变异分析对比两种铜死亡集群,发现包括B细胞受体信号通路、T细胞受体信号途径、趋化因子信号通路等免疫相关通路,以及JAK-STAT信号通路等肿瘤相关通路富集在同一铜死亡集群中,表明铜死亡集群之间的免疫细胞浸润存在显著差异。此外,还有研究通过构建铜死亡指数模型和计算肿瘤代谢途径的斯皮尔曼(Spearman)相关系数,发现氧化磷酸化、氨基酸代谢和核苷酸代谢与铜死亡呈正相关,而与能量、碳水化合物代谢和糖酵解呈负相关;重要的是,靶向药物的敏感性主要与铜死亡靶向信号通路相关,此处大多为靶向PI3K/mTOR和激酶通路^[38]。上述提示铜死亡可能是参与癌症免疫疗法的重要因素,铜死亡介导癌症通路的功能作用可在未来相关治疗中提供广阔思路。

3 铜死亡与HCC

3.1 HCC的研究现状

HCC是一种常见的原发性恶性肿瘤,发病率逐年升高,治疗方式复杂多样,其早中期HCC可通过外科切除、肝移植和消融治疗等手段达到临床治愈;中晚期HCC可使用化疗栓塞、酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼、放疗和粒子治疗等治疗方式改善患者生活质量,提高生存率^[39]。迄今为止,HCC的发生发展机制及相关因素仍不完整^[40]。研究HCC的新兴治疗手段尤为重要,因此有必要探讨铜死亡与HCC的作用机制,为临床诊疗提供重要价值。

3.2 与铁死亡的串扰

铁死亡(ferroptosis)也是一种精准调控的程序性细胞死亡之一,主要是由铁过载和脂质过氧化物累积引发的,近几年对其的研究仍然热度不减^[41]。铜死亡与铁死亡均属于金属离子依赖性细胞死亡,虽然发生机制上有所不同,但是两种细胞死亡方式均与线粒体膜完整性相关,并且与肿瘤和多种心血管疾病相关^[11, 42]。

研究^[43-44]显示铜死亡可通过产生活性氧,导致免疫功能障碍,在机体高氧水平和低抗氧能力情况下,能促使肿瘤细胞发生铁死亡。在前述研究中提到铜可通过胰腺癌中谷胱甘肽过氧化物酶4诱导细胞铁死亡,还证实了铜在胰腺癌肿瘤小鼠模型中增强了铁死亡诱导剂的抗肿瘤活性^[36]。Wang等^[45]还率先发现铁死亡诱导剂可通过消耗肝癌细

胞内谷胱甘肽的含量,增强铜诱导的细胞毒性促进铜死亡,确立谷胱甘肽是铁死亡和铜死亡之间联系的桥梁。综上,铜死亡与铁死亡的相互作用可能在金属相关抗癌疗法中起到关键作用,深入研究二者相互作用机制,对于理解细胞死亡调控网络和开发新型抗癌药物具有重要意义。

3.3 对肿瘤微环境的影响

铜死亡与HCC免疫微环境息息相关。有研究^[46]证实19个铜死亡相关基因普遍在HCC中高表达,其分子调节功能与临床相关性为HCC治疗方面的研究奠定了基础。王硕等^[47]通过获取铜死亡相关基因,在经过系列机器学习算法、共表达分析后,筛选出4种铜死亡相关lncRNA与HCC的预后具有相关性,并且对于HCC患者的年龄、性别、肿瘤分级、肿瘤分期有预测价值。同时,铜死亡相关基因参与碳代谢、氨基酸代谢以及p53经典信号通路过程,并且与CD8⁺T细胞、滤泡树突细胞、T辅助细胞等免疫细胞浸润具有相关性,调控肿瘤免疫微环境,所建立的预后模型对HCC具有较高的预测性^[48]。Chen等^[49]发现一种铜死亡相关基因*PDXK*与HCC预后有关,该基因可促进HCC的增殖和转移,缺乏易导致HCC中发生铜死亡。Tang等^[50]也强调铜死亡相关分子亚型在HCC微环境调控中的重要作用,并利用Lasso回归模型筛选与预后相关的基因,构建了基于铜死亡相关风险评分的HCC预后模型,为免疫细胞浸润特征和免疫治疗敏感性提供更有价值的帮助。陈伟毅等^[51]利用Spearman相关性分析,探讨了铜死亡相关基因在HCC免疫微环境中的作用,并且首次发现*CDKN2A*和*DLAT*与辅助型T细胞2、辅助T细胞等免疫细胞浸润相关。所以,铜死亡对HCC预后具有重要意义及其与肿瘤微环境的关联对免疫治疗指引了新的研究方向,但在实验研究和临床验证上仍面临挑战,目前有待研究开发特异性和可靠的生物标志物来检测铜死亡在HCC中变化,并且应建立标准化评估细胞中铜水平及铜死亡过程的技术方法,确保实验方案及方法对数据的可重复性和可比性。

3.4 在靶向药物中的作用

索拉非尼是晚期HCC患者治疗上的一线用药,作为分子靶向药物,也是唯一可用的全身性治疗药物^[52]。Wu等^[53]通过筛选靶向免疫治疗药物,再利用相关性分析获取铜死亡相关lncRNA,并在上述基础上为高危组HCC建立成功的预测模型,结

论认为铜死亡能克服晚期 HCC 患者的索拉非尼耐药性并改善其预后。此外,有研究^[45]显示铜载伊利司莫和索拉非尼在 HCC 中能发挥协同作用,并且在裸鼠异种移植模型中,验证了铜载 Elesclomol 联合索拉非尼与单药相比,显著延缓了裸鼠体内肿瘤的生长。一般情况下,单用索拉非尼治疗中晚期 HCC 的预后效果仍不容乐观,克服索拉非尼耐药性是提高其疗效的关键,如何利用好铜死亡相关机制、探索对 HCC 的新治疗方法,将是未来需攻克的重点难点。

3.5 与铜离子载体作用

双硫仑 (disulfiram, DSF) 在活性状态下是一种铜离子载体,研究^[54]发现在 HCC 中双硫仑-铜离子复合物 (DSF/Cu) 能有效增强索拉非尼的细胞毒性,抑制细胞的迁移、侵袭和血管生成;同时,DSF/Cu 也可诱导细胞发生铁死亡,并激活 p62 的磷酸化,抑制肿瘤生长。在 HCC 治疗中,抑制胱氨酸/谷氨酸反转运蛋白的代偿性升高可以促进 DSF/Cu 介导的铁死亡,同时激活不同的程序性细胞死亡,这种协同策略增强了治疗的敏感性并克服耐药性^[55]。此外,FDX1 高表达与 HCC 患者的不良预后相关,DSF/Cu 也可通过下调铁-硫簇蛋白和 FDX1 引发铜死亡^[56]。

3.6 纳米技术中的应用

随着纳米技术的兴起,纳米药物靶向抗肿瘤的应用崭露头角,通过铜络合物纳米颗粒可实现癌细胞中铜络合物的有效传递,从而引发铜死亡和免疫原性细胞死亡^[57-58]。有研究^[59-60]通过将 CuO 纳米颗粒与铜离子载体 Elesclomol 封装构建一种诱导铜死亡的纳米系统,可重编程肿瘤微环境,与 PD-1 免疫治疗结合显著提高抗肿瘤效果。此外,体内和体外实验表明 DSF 负载铜的纳米材料在肿瘤中能产生原位放大效应以诱导铜死亡,达到精准抗肿瘤效果^[61-62]。上述基于铜死亡的纳米技术已在乳腺癌、膀胱癌等动物模型得到验证,避免非靶向组织损伤、精准传递是铜纳米颗粒抗肿瘤的优势,充分利用铜死亡的作用机制,研究与开发新型铜纳米材料对治疗 HCC 具有广阔前景。

4 总结与展望

铜是生长发育所不可或缺的微量元素,正常情况下维持一种平衡状态。铜死亡是细胞程序性

死亡的一种方式,随着铜死亡概念的出现,既往研究纷纷探索其与恶性肿瘤发展之间的关系,目前对于铜死亡与 HCC 的研究还在起步阶段,国内外文献报道尚少。铜死亡相关基因、铜相关 lncRNA 在建立 HCC 预后模型中发挥了显著的优势,但仍需深入研究铜代谢相关基因(如 *CDKN2A* 和 *DLAT* 等)在 HCC 中的表达和调控机制,必要时应完善功能实验、动物实验及临床验证,并明确这些基因突变时对 HCC 带来的影响。铜死亡对肿瘤免疫微环境影响深远,对滤泡树突细胞、T 辅助细胞等重要免疫细胞发挥了调控作用,这可为寻找 HCC 免疫治疗新靶点提供价值。寻找关键生物标志物可靠地监测铜死亡过程,以确保铜死亡在 HCC 治疗中的有效性和安全性,将是未来临床研究的重点。铜死亡与其他细胞死亡途径(如铁死亡、自噬、凋亡等)之间存在交叉调控,确定其在 HCC 中的独特作用或协同作用,有助于实行更有效的联合治疗策略。纳米颗粒技术有利于新型铜离子载体和螯合剂开发和应用,能在克服索拉非尼耐药性等方面为 HCC 患者的疗效提供有力保证,为未来提供了有重要价值的研究方向。基于铜死亡的 HCC 治疗领域展现出突破性的发展潜力,但是将实验结果转化为有效且安全的治疗方法巨大挑战,需大规模临床试验和系统评估,期望未来得以解决。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:董昌君负责思路设计、撰写文章,文献资料收集及文章修改;张先林负责文章的写作指导、基金项目支持与对论文的修订。

参考文献

- [1] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2022, 400(10360): 1345-1362. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4.
- [2] 朱成佩,赵海涛.《靶向免疫联合局部治疗中晚期肝细胞癌中国专家共识》解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(1): 1-8. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001.
- Zhu CP, Zhao HT. Interpretation of the Chinese expert consensus on targeted-immune combination local therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(1): 1-8. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.001.

- [3] Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, et al. Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(4): 410–420. doi:10.1001/jamasurg.2022.7989.
- [4] 覃德龙, 陈家璐, 唐玥, 等. 欧洲肝脏研究协会及国际肝癌协会2023版《肝胆管癌治疗临床实践指南》更新解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(8): 1136–1145. doi: 10.7659/j. issn. 1005–6947.2023.08.002.
- Qin DL, Chen JL, Tang Y, et al. Interpretation of the updates in 2023 EASL-ILCA Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(8): 1136–1145. doi: 10.7659/j. issn. 1005–6947.2023.08.002.
- [5] Tsang T, Davis CI, Brady DC. Copper biology[J]. *Curr Biol*, 2021, 31(9):R421–R427. doi:10.1016/j.cub.2021.03.054.
- [6] Zhao G, Sun HJ, Zhang T, et al. Copper induce zebrafish retinal developmental defects via triggering stresses and apoptosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 45. doi: 10.1186/s12964–020–00548–3.
- [7] Szwiec M, Marciniak W, Derkacz R, et al. Serum levels of copper and zinc and survival in breast cancer patients[J]. *Nutrients*, 2024, 16(7):1000. doi:10.3390/nu16071000.
- [8] Geng R, Ke N, Wang Z, et al. Copper deprivation enhances the chemosensitivity of pancreatic cancer to rapamycin by mTORC1/2 inhibition[J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 382:110546. doi:10.1016/j.cbi.2023.110546.
- [9] Hashemian M, Poustchi H, Sharafkhan M, et al. Iron, copper, and magnesium concentration in hair and risk of esophageal cancer: a nested case-control study[J]. *Arch Iran Med*, 2023, 26(12): 665–670. doi:10.34172/aim.2023.98.
- [10] Davis CI, Gu X, Kiefer RM, et al. Altered copper homeostasis underlies sensitivity of hepatocellular carcinoma to copper chelation[J]. *Metallomics*, 2020, 12(12): 1995–2008. doi: 10.1039/d0mt00156b.
- [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] Tao X, Wan X, Wu D, et al. A tandem activation of NLRP3 inflammasome induced by copper oxide nanoparticles and dissolved copper ion in J774A.1 macrophage[J]. *J Hazard Mater*, 2021, 411:125134. doi:10.1016/j.jhazmat.2021.125134.
- [13] Wang X, Zhou M, Liu Y, et al. Cope with copper: from copper linked mechanisms to copper-based clinical cancer therapies[J]. *Cancer Lett*, 2023, 561:216157. doi:10.1016/j.canlet.2023.216157.
- [14] Wei M, Lu L, Luo Z, et al. Prognostic analysis of hepatocellular carcinoma based on cuproptosis-associated lncRNAs[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1):142. doi:10.1186/s12876–024–03219–6.
- [15] Chen S, Liu P, Zhao L, et al. A novel cuproptosis-related prognostic lncRNA signature for predicting immune and drug therapy response in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 954653. doi:10.3389/fimmu.2022.954653.
- [16] Xing T, Li L, Chen Y, et al. Targeting the TCA cycle through cuproptosis confers synthetic lethality on ARID1A-deficient hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(11): 101264. doi:10.1016/j.xcrm.2023.101264.
- [17] Arredondo M, Núñez MT. Iron and copper metabolism[J]. *Mol Aspects Med*, 2005, 26(4/5): 313–327. doi: 10.1016/j.mam.2005.07.010.
- [18] Arredondo M, Uauy R, González M. Regulation of copper uptake and transport in intestinal cell monolayers by acute and chronic copper exposure[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1474(2): 169–176. doi:10.1016/s0304–4165(00)00015–5.
- [19] 范阿强, 王晓谦, 杨万里, 等. 铜依赖性细胞死亡在消化系统肿瘤中的研究进展[J]. *江苏大学学报:医学版*, 2023, 33(4):352–358. doi:10.13312/j.issn.1671–7783.y220101.
- Fan AQ, Wang XQ, Yang WL, et al. Research progress of copper-dependent cell death in digestive system tumors[J]. *Journal of Jiangsu University: Medicine Edition*, 2023, 33(4): 352–358. doi: 10.13312/j.issn.1671–7783.y220101.
- [20] Zhang B, Burke R. Copper homeostasis and the ubiquitin proteasome system[J]. *Metallomics*, 2023, 15(3): mfa010. doi: 10.1093/mtomcs/mfad010.
- [21] Pan Z, Deng C, Shui L, et al. Copper deficiency induces oxidative stress in liver of mice by blocking the Nrf2 pathway[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(4): 1603–1611. doi: 10.1007/s12011–023–03769–y.
- [22] 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. doi: 10.13312/j.issn.1671–7783.y220108.
- Liu JD, Zhong WW, Lu XF, et al. Research progress on copper death and diseases related to copper metabolism[J]. *Journal of Jiangsu University: Medicine Edition*, 2022, 32(4): 318–325. doi: 10.13312/j.issn.1671–7783.y220108.
- [23] 柳涛, 刘雅丽, 张飞宇, 等. 铜代谢失调与细胞损伤及肝病的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(9):2244–2251. doi:10.3969/j.issn.1001–5256.2023.09.032.
- Liu T, Liu YL, Zhang FY, et al. Association of copper metabolism disorder with cell damage and liver diseases[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2023, 39(9): 2244–2251. doi: 10.3969/j. issn. 1001–5256.2023.09.032.
- [24] Schulz V, Basu S, Freibert SA, et al. Functional spectrum and specificity of mitochondrial ferredoxins FDX1 and FDX2[J]. *Nat Chem Biol*, 2023, 19(2): 206–217. doi: 10.1038/s41589–022–

- 01159-4.
- [25] Yang X, Deng L, Diao X, et al. Targeting cuproptosis by zinc pyrithione in triple-negative breast cancer[J]. *iScience*, 2023, 26(11):108218. doi:10.1016/j.isci.2023.108218.
- [26] Jiang G, Song C, Wang X, et al. The multi-omics analysis identifies a novel cuproptosis-anoikis-related gene signature in prognosis and immune infiltration characterization of lung adenocarcinoma[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3):e14091. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e14091.
- [27] Tang D, Kroemer G, Kang R. Targeting cuproplasia and cuproptosis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(5): 370-388. doi:10.1038/s41571-024-00876-0.
- [28] Xie J, Yang Y, Gao Y, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):46. doi:10.1186/s12943-023-01732-y.
- [29] 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. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.11.009.
- Yang QY, Yi JN, Guo ML, et al. Relationship between cuproptosis related gene PDHA1 and prognosis of breast cancer and its nomogram construction[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(11): 1471-1482. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2022.11.009.
- [30] Qin Y, Liu Y, Xiang X, et al. Cuproptosis correlates with immunosuppressive tumor microenvironment based on pan-cancer multiomics and single-cell sequencing analysis[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1):59. doi:10.1186/s12943-023-01752-8.
- [31] Li R, Wang Y, Zhang X, et al. Exosome-mediated secretion of LOXL4 promotes hepatocellular carcinoma cell invasion and metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 18. doi: 10.1186/s12943-019-0948-8.
- [32] Shen S, Zhang Z, Huang H, et al. Copper-induced injectable hydrogel with nitric oxide for enhanced immunotherapy by amplifying immunogenic cell death and regulating cancer associated fibroblasts[J]. *Biomater Res*, 2023, 27(1): 44. doi: 10.1186/s40824-023-00389-4.
- [33] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective[J]. *Cell*, 2019, 176(1/2):11-42. doi:10.1016/j.cell.2018.09.048.
- [34] Polishchuk EV, Merolla A, Lichtmanegger J, et al. Activation of autophagy, observed in liver tissues from patients with Wilson disease and from ATP7B-deficient animals, protects hepatocytes from copper-induced apoptosis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 1173-1189. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.032.
- [35] Xue Q, Kang R, Klionsky DJ, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8):2175-2195. doi:10.1080/15548627.2023.2200554.
- [36] Xue Q, Yan D, Chen X, et al. Copper-dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis[J]. *Autophagy*, 2023, 19(7): 1982-1996. doi:10.1080/15548627.2023.2165323.
- [37] Zhu W, Chen Z, Fu M, et al. Cuproptosis clusters predict prognosis and immunotherapy response in low-grade glioma[J]. *Apoptosis*, 2024, 29(1/2):169-190. doi:10.1007/s10495-023-01880-y.
- [38] Li J, Li B, Zhao R, et al. Systematic analysis of the aberrances and functional implications of cuproptosis in cancer[J]. *iScience*, 2023, 26(4):106319. doi:10.1016/j.isci.2023.106319.
- [39] Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular carcinoma: new developments[J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(1):85-102. doi:10.1016/j.cld.2022.08.004.
- [40] 陈世发, 赵礼金. 肝癌发生发展机制的研究进展及其治疗现状[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(7):910-923. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.016.
- Chen SF, Zhao LJ. Research progress on mechanisms for occurrence of liver cancer and its treatment status[J]. *China Journal of General Surgery*, 2018, 27(7):910-923. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.016.
- [41] Liang D, Minikes AM, Jiang X. Ferroptosis at the intersection of lipid metabolism and cellular signaling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2215-2227. doi:10.1016/j.molcel.2022.03.022.
- [42] Stockwell BR. Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications[J]. *Cell*, 2022, 185(14):2401-2421. doi:10.1016/j.cell.2022.06.003.
- [43] Liu D, Yang F, Zhang T, et al. Leveraging a cuproptosis-based signature to predict the prognosis and drug sensitivity of cutaneous melanoma[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):57. doi:10.1186/s12967-023-03891-4.
- [44] Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-7050. doi:10.1111/febs.16059.
- [45] Wang W, Lu K, Jiang X, et al. Ferroptosis inducers enhanced cuproptosis induced by copper ionophores in primary liver cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):142. doi:10.1186/s13046-023-02720-2.
- [46] 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. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.006.
- Meng Y, Dong BL, Dong XH, et al. Expressions of cuproptosis-related genes in hepatocellular carcinoma and their clinical significance[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(1):74-86. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.006.
- [47] 王硕, 白红艳, 费素娟, 等. 构建铜死亡相关LncRNA风险模型预测肝细胞癌的预后及分子特征[J]. *激光生物学报*, 2023, 32(4): 330-344. doi:10.3969/j.issn.1007-7146.2023.04.006.

- Wang S, Bai HY, Fei SJ, et al. Construction of a cuproptosis-related lncRNA risk model to predict the prognosis and molecular characteristics of hepatocellular carcinoma[J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2023, 32(4): 330–344. doi: 10.3969/j.issn.1007-7146.2023.04.006.
- [48] 雷青松, 李麟. 基于TCGA数据库构建肝癌铜死亡的预后模型[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(3): 276–282. doi: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.0875.
- Lei QS, Li L. Construction of prognostic model for cuproptosis in hepatocellular carcinoma based on TCGA database[J]. *Cancer Research on Prevention and Treatment*, 2023, 50(3): 276–282. doi: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.0875.
- [49] Chen Y, Tang L, Huang W, et al. Identification of a prognostic cuproptosis-related signature in hepatocellular carcinoma[J]. *Biol Direct*, 2023, 18(1):4. doi:10.1186/s13062-023-00358-w.
- [50] Tang X, Ren X, Huang T, et al. Prognostic and immunological significance of the molecular subtypes and risk signatures based on cuproptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023:3951940. doi:10.1155/2023/3951940.
- [51] 陈伟毅, 胡柯, 刘雨, 等. 肝癌铜死亡相关基因及其与预后、免疫浸润的关系分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(1):74–87. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.009.
- Chen WY, Hu K, Liu Y, et al. Analysis of cuproptosis-related genes in liver cancer and their association with prognosis and immune infiltration[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(1): 74–87. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.01.009.
- [52] Donne R, Lujambio A. The liver cancer immune microenvironment: therapeutic implications for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1773–1796. doi: 10.1002/hep.32740.
- [53] Wu J, Yao J, Jia S, et al. A cuproptosis-related lncRNA signature for predicting prognosis and immune response in hepatocellular carcinoma[J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e19352. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19352.
- [54] Ren X, Li Y, Zhou Y, et al. Overcoming the compensatory elevation of NRF2 renders hepatocellular carcinoma cells more vulnerable to disulfiram/copper-induced ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102122. doi:10.1016/j.redox.2021.102122.
- [55] Zhang P, Zhou C, Ren X, et al. Inhibiting the compensatory elevation of xCT collaborates with disulfiram/copper-induced GSH consumption for cascade ferroptosis and cuproptosis[J]. *Redox Biol*, 2024, 69:103007. doi:10.1016/j.redox.2023.103007.
- [56] Zhang Z, Zeng X, Wu Y, et al. Cuproptosis-related risk score predicts prognosis and characterizes the tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:925618. doi:10.3389/fimmu.2022.925618.
- [57] Feng Q, Huo C, Wang M, et al. Research progress on cuproptosis in cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1290592. doi: 10.3389/fphar.2024.1290592.
- [58] 王智弘, 花苏榕, 廖泉. 纳米药物在胰腺癌治疗上的进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(3): 386–396. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.012.
- Wang ZH, Hua SR, Liao Q. Nanomedicines for pancreatic cancer treatment: recent progress[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(3):386–396. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.03.012.
- [59] Lu X, Chen X, Lin C, et al. Elesclomol loaded copper oxide nanoplatform triggers cuproptosis to enhance antitumor immunotherapy[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(18):e2309984. doi: 10.1002/advs.202309984.
- [60] 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.
- [61] Wei C, Fu Q. Cell death mediated by nanotechnology via the cuproptosis pathway: A novel horizon for cancer therapy[J]. *VIEW*, 2023, 4(3). doi:10.1002/VIW.20230001.
- [62] Zhou J, Yu Q, Song J, et al. Photothermally triggered copper payload release for cuproptosis-promoted cancer synergistic therapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(12): e202213922. doi: 10.1002/anie.202213922.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:董昌君,张先林.铜死亡在肝细胞癌发病机制中的研究进展[J].*中国普通外科杂志*, 2024, 33(7):1172–1179. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.016

Cite this article as: Dong CJ, Zhang XL. Cuproptosis in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: a research progress review[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(7): 1172–1179. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.016