

# 铜死亡与肿瘤发生机制的研究进展

马睿迪吉\*

青海大学附属医院 青海西宁 810012

**摘要:** 铜死亡是一种新的细胞死亡方式,与肿瘤密切相关。国内外研究表明,铜通过与相关蛋白结合诱导细胞死亡,在不同肿瘤中机制各异。如在胰腺癌中与转运蛋白及基因表达有关;在乳腺癌中与不良预后相关;在结直肠癌中可通过影响铜稳态治疗等。铜死亡相关基因可作为多种肿瘤预后预测因子,但具体机制及通路未知。后续应寻找相关分子靶点和代谢信号通路,探索与其他治疗手段的协同作用。本文综述了铜死亡与肿瘤发生机制的研究进展。

**关键词:** 恶性肿瘤;铜死亡;机制研究;肿瘤微环境

## 背景

据2022年全球癌症统计,全球新发癌症病例接近2000万,全球癌症死亡数约970万,全球近一半(49.2%)的癌症新发病例、超过半数(56.1%)的癌症死亡病例发生在亚洲<sup>[1]</sup>。肺癌是全球最常发生的癌症,其次是女性乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌。肺癌也是癌症死亡的首要原因,其次是结直肠癌、肝癌、女性乳腺癌、胃癌。中国癌症负担仍然相对较重,性别、城乡和区域癌症模式存在显著差异<sup>[2]</sup>。细胞生存与死亡的动态平衡既是维持生物体内平衡的必要条件,也是生长发育的关键条件之一。若细胞过度增殖或正常细胞死亡受抑制,恶性肿瘤发病率会大幅增加<sup>[3]</sup>。所以,细胞增殖失控和逃避程序性细胞死亡是恶性肿瘤的两个重要特征。调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)是由信号转导模块激活而引起的一种细胞死亡形式,包括凋亡、焦亡、铁死亡、铜死亡、自噬等多种形式,这些形式与肿瘤的进展和治疗密切相关<sup>[4]</sup>。与此同时,在不同肿瘤的发生发展中,也在对RCD进行更加深入、全面的研究。

铜是生物体中必不可少的微量元素,参与细胞生长和新陈代谢,铜稳态紊乱与各种肿瘤的发生有关。铜死亡是一种新发现的铜离子介导的细胞死亡方式,依赖于线粒体三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)的相互作用。这种死亡方式在高度依赖线粒体呼吸的细胞中更为敏感<sup>[5]</sup>,而缺氧环境下的细胞则表现出对铜死

亡的抵抗性。研究表明,相较于正常细胞,癌细胞对铜的需求更高,铜离子的增加与癌细胞增殖、转移和肿瘤血管生成等过程有关。2022年, Tsvetkov等<sup>[6]</sup>人的研究发现,细胞内过量的铜能直接结合三羧酸循环中的脂酰化蛋白,引起线粒体脂酰化蛋白聚集和Fe-S簇蛋白不稳定,导致蛋白质毒性应激反应,抑制线粒体呼吸功能,最终导致细胞死亡,这一过程被定义为铜死亡。

## 一、国内外研究进展

### (一) 铜死亡在肿瘤发生过程中的机制的研究进展

铜通过离子载体或转运蛋白过度积累后与脂酰化的二氢硫辛酸转乙酰基酶重组蛋白(recombinant dihydrolipoyl transacetylase, DLAT)结合,诱导DLAT异常寡聚化和DLAT病灶的形成。不溶性DLAT水平升高会导致细胞蛋白毒性应激,从而进一步诱导细胞死亡<sup>[6]</sup>。铁氧还蛋白1(ferredoxin1, FDX1)是一种参与多种氧化还原反应的铁硫蛋白,主要参与调节蛋白质的脂酰化,FDX1将Cu<sup>2+</sup>还原为Cu<sup>+</sup>,导致Fe-S簇合成受到抑制,进而减少Fe-S簇蛋白的产生,降低其稳定性,引起蛋白质毒性应激。铜离子载体如伊利司莫(elesclomol, ES)和双硫仑(disulfiram, DSF)引起细胞中铜离子过载,铜可以直接与线粒体呼吸中DLAT等在二羧酸循环中被FDX1修饰的脂酰化蛋白结合,诱导脂酰化的DLAT发生寡聚反应,寡聚化的DLAT可引起细胞毒性反应。二者作用下最终导致细胞死亡。铜含量过高或者缺乏均可导致细胞功能受损,机体可通过自身调节机制确保细胞内的铜浓度维持在正常水平,以防细胞内有害游离铜的积累。

通讯作者: 迪吉

## (二) 铜死亡在不同肿瘤中的研究进展

### 1. 铜死亡与胰腺癌

在胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 中, Song 等<sup>[7]</sup>人认为铜死亡的特征表现为铜转运蛋白 (copper transporter 1, CTR1) 的表达上调和铜含量增加, 这些变化与肿瘤细胞的生长和存活相关, 并与 PC 的恶性程度和不良预后相关。Du 等<sup>[8]</sup>人通过从肿瘤基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 数据库和基因型组织表达 (genotype tissue expression, GTEx) 数据库提取 PC 相关数据进行生物信息学分析, 确定了 8 个关键的铜死亡相关基因并构建了 PC 预后风险模型。胰腺癌干细胞 (pancreatic cancer stem cells, PCSCs) 依赖于特定的代谢途径以维持其生存和增殖。研究表明, 通过代谢重编程诱导铜死亡, 可以显著增强铜死亡纳米药物对 PCSCs 的杀伤效力<sup>[9]</sup>。铜死亡相关基因 (cuproptosis-related genes, CRGs) 和铜死亡相关长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的表达与 PC 患者的预后密切相关, 为 PC 的预后评估和治疗提供了新的靶点<sup>[10]</sup>。

### 2. 铜死亡与乳腺癌

铜死亡相关基因的表达水平在乳腺癌 (breast cancer, BC) 组织中高于正常组织, 且与患者预后不良相关。Li 等<sup>[11]</sup>人研究发现, 溶质载体家族 31 成员 1 (solute carrier family 31 member 1, SLC31A1) 的高表达与乳腺癌不良预后相关, 且与药物敏感性相关。此外, 铜死亡相关 lncRNA 可以预测患者预后, 与免疫细胞浸润和免疫治疗反应相关<sup>[12]</sup>。铜在乳腺癌等肿瘤中表现出促进血管生成的作用<sup>[13]</sup>。

### 3. 铜死亡与结直肠癌

相较于正常组织细胞, 肿瘤细胞对铜的需求更高<sup>[14]</sup>。铜离子载体或含铜化合物可增加癌细胞的铜含量, 从而驱动氧化应激反应, 最终引起细胞死亡。常见的铜离子载体包括 DSF、ES 等, DSF 可通过上调细胞内的活性氧浓度、抑制泛素-蛋白酶体系统活性、抑制肿瘤干细胞等而被应用于抗肿瘤治疗<sup>[15]</sup>。通过影响机体铜稳态来治疗癌症主要包括两种思路: 一是通过含铜化合物或铜离子载体增加癌细胞的铜含量, 从而诱导细胞死亡; 二是通过铜螯合剂降低癌细胞依赖性细胞增殖。例如, DSF 可以与铜发生反应, 抑制铜水平, 从而抑制铜成双硫仑/铜 (DSF/Cu) 复合物, DSF/Cu 复合物可通过抑制核因子  $\kappa$  B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 的活性, 从而逆转结肠癌 (colorectal cancer, CRC) 细胞系和 BC 细胞

系对化疗药物吉西他滨的化学抗性<sup>[16]</sup>。铜螯合剂通过降低细胞的铜水平而抑制细胞增殖, 铜螯合剂既往被应用于铜死亡的治疗, 近年来, 铜螯合剂在癌症治疗中的功效得到证实, 其主要通过抑制血管生成, 从而抑制肿瘤的增殖和转移<sup>[17]</sup>。廖全通过对 CRC 及 BC 肿瘤细胞体内外实验证实环状 RNA FRMD4A 显示出抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡以及增强肿瘤铜死亡的效果<sup>[18]</sup>。Gao 等<sup>[19]</sup>人的研究结果显示, 铜离子载体 ES 能够在 CRC 肿瘤细胞中增加线粒体中的铜离子水平, 并减少 ATP 酶铜转运  $\alpha$  (ATPase copper transporting alpha, ATP7A) 基因的表达, 这会导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的积累, 进而触发铜死亡。

### 4. 铜死亡与卵巢癌

卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 患者中铜浓度增加, 可能与肿瘤中铜蓝蛋白合成增加有关<sup>[20]</sup>。铜离子载体, 如 DSF 和 ES, 已被证明能优先靶向癌细胞和癌症干细胞 (cancer stem cells, CSC), 通过诱导铜死亡来增强 OC 的治疗效果<sup>[21][22]</sup>。Gan 等<sup>[23]</sup>人发现, DSF 和 CuET (DSF 和 Cu 离子反应形成的络合物) 能显著诱导 OC 细胞死亡, 且 CuET 处理的 OC 细胞中 FDX1 表达水平显著降低, 为铜死亡的核心调控基因, 提供了新的治疗靶点。Gan 等<sup>[23]</sup>人还发现, 铜离子载体 DSF 能提高 OC 细胞内 ROS 含量, 以剂量依赖性方式抑制 OC 细胞活力。DSF 通过抑制乙醛脱氢酶 (acetaldehyde dehydrogenase, ALDH) 活性和诱导细胞铜死亡, 使 OC 顺铂耐药群体发生逆转, 显示了铜死亡在调节 OC 耐药性方面的潜力<sup>[24]</sup>。也有学者提出 Cu 螯合剂是否能够逆转铂类耐药性<sup>[25]</sup>。基于此观点, 后续可深入研究。铜直接激活血管生成因子, 促进肿瘤血管生成。铜螯合剂四硫钼酸盐 (tetrathiomolybdate, TM) 通过降低铜浓度抑制血管生成<sup>[26]</sup>。

### 5. 铜死亡与肺腺癌

尽管免疫治疗已证明对肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 患者普遍延长总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 但疗效存在差异<sup>[27]</sup>。Li 等<sup>[28]</sup>人通过 CRGs 评估 LUAD 患者的预后并进行高低风险患者分组得出 CRGs 的高表达与 LUAD 患者的不良预后相关。Sun 等<sup>[29]</sup>人通过构建 LUAD 相关的 CRGs 风险预测模型得出 CRGs 与 LUAD 肿瘤微环境免疫细胞浸润密切相关, 可以为指导免疫治疗提供参考。铜死亡相关 lncRNA 基因预后特征 (CLPS) 与化疗常用药物半抑制浓度 (IC50) 呈显著负相关, 表

明CLPS得分较高的LUAD患者对这些化疗药物的治疗反应更加敏感<sup>[30]</sup>。Shen<sup>[31]</sup>等人研究表明,铜死亡和铁死亡调节因子共同作用于LUAD致癌途径,且硫辛酸合成酶(lipoic acid synthetase, LIAS)高表达与LUAD患者预后不良相关<sup>[32]</sup>。

#### 6. 铜死亡与肝细胞癌

研究表明,铜死亡可以通过诱导氧化应激和线粒体功能障碍来抑制肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞的增殖和扩散<sup>[33]</sup>。铜在HCC中表现出促癌和抑癌的双重作用,铜死亡相关基因如吡哆醛激酶基因(pyridoxal kinase, PDXK)的表达上调与HCC细胞的增殖和侵袭能力相关<sup>[34]</sup>。双硫仑联合铜(DSF/Cu)抑制了细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)表达上调所引起的免疫抑制从而提高了抗肿瘤疗效<sup>[35]</sup>,可有效抑制HCC细胞的迁移、侵袭和血管生成。铜死亡还与HCC的免疫微环境和化疗药物敏感性相关<sup>[36]</sup>,为HCC的预后评估和治疗提供了新的思路。也有研究<sup>[37]</sup>提示DSF/Cu协同索拉非尼通过发挥细胞毒作用,抑制HCC肿瘤细胞增殖,延缓HCC进展。Polishchuk等<sup>[38]</sup>人的研究证实,降低ATP酶铜转运β(ATPase copper transporting beta, ATP7B)基因的表达能激活与自噬相关的基因,从而保护细胞免受铜诱导的细胞凋亡。由此可以提出,铜死亡是否与肿瘤细胞自噬有联系?

#### 7. 铜死亡与胃癌

相较于依赖糖酵解的细胞,依赖线粒体呼吸的细胞对铜离子的敏感性要高出1000倍,这表明铜死亡的机制可能与依赖线粒体呼吸的细胞有关。因此,Liu等<sup>[39]</sup>人通过敲除含线粒体内膜结构域转位酶-1(translocase of inner mitochondrial membrane domain containing 1, TIMMDC1)来抑制线粒体呼吸可以显著减少胃癌(gastric cancer, GC)细胞的增殖和转移,证明有研究指出线粒体呼吸功能在肿瘤的发展中也很重要。Sun等<sup>[40]</sup>人测定并分析了48对GC组织和癌旁组织中的铜浓度,发现GC组织中的铜浓度高于癌旁组织,Ⅲ期GC患者的相对铜浓度高于I期和II期GC患者,表明铜浓度与肿瘤进展相关,铜浓度与Ki-67表达呈正相关,铜浓度与患者血清标本中的血小板/淋巴细胞(platelet to lymphocyte ratio, PLR)和中性粒细胞/淋巴细胞(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)比值呈正相关,这两个比值都是恶性肿瘤预后相关的炎症相关标志物。Sun等<sup>[40]</sup>人还发现粘液腺癌中的

铜浓度在所有GC类型中最高。铜浓度与淋巴结转移、血管浸润等GC的恶性行为呈正相关。Wang等<sup>[41]</sup>人通过分析TCGA数据库中的数据,发现多种CRGs在GC组织中上调,且与患者的生存率显著相关,LIAS和FDX1是与GC患者生存率显著相关的CRGs。这些发现表明,CRGs可能作为预后标志物。铜螯合剂也有可能成为突破胃癌耐药瓶颈的治疗药物<sup>[42]</sup>。

#### 8. 铜死亡与肾癌

Wang等<sup>[43]</sup>学者研究发现FDX1耗竭可以促进肾癌(renal cell carcinoma, RCC)细胞生长,RCC中FDX1的表达水平和免疫细胞的浸润和免疫检查点表达具有相关性。有研究基于3个RCC中差异表达的CRGs——FDX1、金属调节转录因子-1(metal regulatory transcription factor 1, MTF1)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A(cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)用于构建生存预后模型,相比于传统临床病理预测因素,该模型展示了更准确地预测RCC的OS的能力<sup>[44]</sup>。有研究发现铜代谢紊乱相关基因表达特征的预后风险评分对RCC患者OS和PFS的预测有很大相关性。

#### 结语

综上所述,铜死亡作为一种新型的细胞死亡方式,在多种肿瘤的发生、发展和治疗中扮演着重要角色。在过去的几十年中,肿瘤作为一种多因素疾病,许多学者做了大量的研究来寻找用于治疗肿瘤的药物,如化疗药物、免疫检查点抑制剂、靶向治疗药物等,这些药物在治疗过程中对于肿瘤细胞进行广泛打击,尽管已经取得可观的疗效,但是在细胞水平上仍有一些前瞻性药物尚未得到广泛深入的研究。铜死亡的分子机制研究不仅有助于理解肿瘤的生物特性,也为未来肿瘤的诊断和治疗提供了新的视角和策略。上述诸多研究表明与铜死亡相关的基因可以作为肾癌、结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌等多种肿瘤预后相关的预测因子,对患者的OS和PFS展示出良好的预测能力,且与肿瘤微环境和免疫浸润水平显著相关,但是具体机制及通路未知。后续研究可在当前铜死亡机制的研究基础上继续寻找明确和铜死亡相关的分子靶点和代谢信号通路来控制肿瘤的进展,如何有效利用铜死亡诱导剂来提高肿瘤治疗效果,并研究其临床转化的潜力。探索铜死亡与其他治疗手段(如免疫治疗和放疗)的协同作用,有望提高肿瘤的治疗效果。

## 参考文献

- [1]Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2]Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., Li, L., Wei, W., & He, J. (2024). Cancer incidence and mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, 4(1), 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [3]Yadav, P., Dua, C., & Bajaj, A. (2022). Advances in Engineered Biomaterials Targeting Angiogenesis and Cell Proliferation for Cancer Therapy. *Chemical record* (New York, N.Y.), 22(12), e202200152. <https://doi.org/10.1002/tcr.202200152>
- [4]Wang, J., Qin, D., Tao, Z., Wang, B., Xie, Y., Wang, Y., Li, B., Cao, J., Qiao, X., Zhong, S., & Hu, X. (2022). Identification of cuproptosis-related subtypes, construction of a prognosis model, and tumor microenvironment landscape in gastric cancer. *Frontiers in immunology*, 13, 1056932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1056932>
- [5]Zhang, L.X., et al., The circular RNA circHMGB2 drives immunosuppression and anti-PD-1 resistance in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas via the miR-181a-5p/CARM1 axis. *Mol Cancer*, 2022. 21(1): p. 110.
- [6]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.
- [7]Song GQ, Dong HS, Ma DH, et al. Tetrahedral framework nucleic acid delivered RNA therapeutics significantly attenuate pancreatic cancer progression via inhibition of CTR1-dependent copper absorption[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(39): 46334–46342. DOI: 10.1021/acsami.1c13091.
- [8]Du Y, Jiang WK, Hou S, et al. A novel cuproptosis-associated gene signature to predict prognosis in patients with pancreatic cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2023, 2023: 3419401. DOI:10.1155/2023/3419401.
- [9]Xiao C, Li JY, Hua A, et al. Hyperbaric oxygen boosts antitumor efficacy of copper–diethyldithiocarbamate nanoparticles against pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating cancer stem cell metabolism[J]. *Research*, 2024, 7: 0335. DOI: 10.34133/research.0335.
- [10]Huang Y, Gong P, Su L, et al. Cuproptosis-related lncRNA scoring system to predict the clinical outcome and immune landscape in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):20870. DOI: 10.1038/s41598-023-47223-4.
- [11]Li L, Li L, Sun Q. High expression of cuproptosis-related SLC31A1 gene in relation to unfavorable outcome and deregulated immune cell infiltration in breast cancer: an analysis based on public databases. *BMC Bioinformatics*, 2022, 23(1):350.
- [12]Guo Q, Qiu P, Pan K, et al. Comprehensive analysis of cuproptosis-related long non-coding RNA signature and personalized therapeutic strategy of breast cancer patients. *Front Oncol*, 2022, 12:1081089.
- [13]KARGINOVA O, WEEKLEY C M, RAOUL A, et al. Inhibition of copper transport induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells and suppresses tumor angiogenesis [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(5): 873–85.
- [14]Blockhuys S, Celauro E, Hildesjo C, et al. Defining the human copper proteome and analysis of its expression variation in cancers [J].*Metallomics*, 2017, 9(2): 112123.
- [15]Li H, Wang J, Wu C, et al. The combination of disulfiram and copper for cancer treatment [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(6): 10991108.
- [16]Guo X, Xu B, Pandey S, et al. Disulfiram/copper complex inhibiting NFkappaB activity and potentiating cytotoxic effect of gemcitabine on colon and breast cancer cell lines [J]. *Cancer Lett*, 2010, 290(1):104113.
- [17]Baldari S, Di Rocco G, Heffern MC, et al. Effects of copper chelation on BRAF(V600E) positive colon carcinoma cells [J]. *Cancers* (Basel), 2019, 11(5): 659.
- [18]廖全.p53通过调控circFRMD4A抑制肿瘤进展的机制研究[D].南昌大学, 2023. DOI: 10.27232/d.cnki.gnchu.2023.000051
- [19]Gao W, Huang Z, Duan J, et al. Elesclomol induces copperdependent ferroptosis in colorectal cancer cells via degradation of ATP7A [J]. *Molecular oncology*, 2021, 15(12):

3527–3544.

[20]Lin S, Yang H. Ovarian cancer risk according to circulating zinc and copper concentrations: A meta-analysis and Mendelian randomization study[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(4): 2464–2468. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.011.

[21]Yip NC, Fombon IS, Liu P, et al. Disulfiram modulated ROSMAPK and NF $\kappa$ B pathways and targeted breast cancer cells with cancer stem cell-like properties[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(10): 1564–1574. DOI: 10.1038/bjc.2011.126.

[22]Xu B, Wang S, Li R, et al. Disulfiram/copper selectively eradicates AML leukemia stem cells in vitro and in vivo by simultaneous induction of ROS–JNK and inhibition of NF– $\kappa$ B and Nrf2[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5): e2797. DOI: 10.1038/cddis.2017.176.

[23]Gan Y, Liu T, Feng W, et al. Drug repositioning of disulfiram induces endometrioid epithelial ovarian cancer cell death via the both apoptosis and cuproptosis pathways[J]. *Oncol Res*, 2023, 3

[24]Guo F, Yang Z, Kulbe H, et al. Inhibitory effect on ovarian cancer ALDH+ stem-like cells by disulfiram and copper treatment through ALDH and ROS modulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109371. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109371.

[25]Fu S, Naing A, Fu C, et al. Overcoming platinum resistance through the use of a copper-lowering agent[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(6): 1221–1225. DOI: 10.1158/1535–7163.MCT–11–0864.

[26]Kim YJ, Tsang T, Anderson GR, et al. Inhibition of BCL2 family members increases the efficacy of copper chelation in BRAFV600E–Driven melanoma[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(7): 1387–1400. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN–19–1784.

[27]LIU J, SHEN H, GU W, et al. Prediction of prognosis, immunogenicity and efficacy of immunotherapy based on glutamine metabolism in lung adenocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(8):960738.

[28]LI G, LUO Q, WANG X, et al. Deep learning reveals cuproptosis features assist in predict prognosis and guide immunotherapy in lung adenocarcinoma[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(8):970269.

[29]SUN Z, CHEN X, HUANG X, et al. Cuproptosis and immune-related gene signature predicts immunotherapy response and prognosis in lung adenocarcinoma[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(7):1583.

[30]MA S, ZHU J, WANG M, et al. A cuproptosis-related long non-coding RNA signature to predict the prognosis and immune microenvironment characterization for lung adenocarcinoma[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(10):2079–2093.

[31]SHEN Y, LI D, LIANG Q, et al. Cross-talk between cuproptosis and ferroptosis regulators defines the tumor microenvironment for the prediction of prognosis and therapies in lung adenocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 13(1):1029092.

[32]CAI Y, HE Q, LIU W, et al. Comprehensive analysis of the potential cuproptosis-related biomarker LIAS that regulates prognosis and immunotherapy of pan-cancers[J]. *Front Oncol*, 2022, 12(8):952129.

[33]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.

[34]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.

[35]ZHOU B, 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): 2442–55.

[36]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.

[37]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.

[38]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.

[39]Liu Y, Huang Y, Zhang J, et al. TIMMDC1 knockdown inhibits growth and metastasis of gastric cancer cells through metabolic inhibition and AKT/GSK3beta/beta-Catenin signaling pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14 ( 10 ): 1256–1267.

[40]Sun, L., Zhang, Y., Yang, B., Sun, S., Zhang, P., Luo, Z., Feng, T., Cui, Z., Zhu, T., Li, Y., Qiu, Z., Fan, G., & Huang, C. (2023). Lactylation of METTL16 promotes cuproptosis via m6A-modification on FDX1 mRNA in gastric cancer. *Nature communications*, 14(1), 6523. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42025-8>

[41]Wang, J., Qin, D., Tao, Z., Wang, B., Xie, Y., Wang, Y., Li, B., Cao, J., Qiao, X., Zhong, S., & Hu, X. (2022). Identification of cuproptosis-related

subtypes, construction of a prognosis model, and tumor microenvironment landscape in gastric cancer. *Frontiers in immunology*, 13, 1056932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1056932>

[42]铜整合剂有望成为突破乳腺癌、肝癌、肺癌和黑色素瘤等多种癌症耐药瓶颈的治疗药物[J].*Cancer Res*, 2022. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-0371.

[43]Wang, T., Liu, Y., Li, Q., Luo, Y., Liu, D., & Li, B. (2022). Cuproptosis-related gene FDX1 expression correlates with the prognosis and tumor immune microenvironment in clear cell renal cell carcinoma. *Frontiers in immunology*, 13, 999823. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999823>

[44]张保朝, 丁梦, 纪长威, 等.基于铜死亡相关基因的肾透明细胞癌中预后模型的构建与应用[J].*临床泌尿外科杂志*, 2023, 38 ( 12 ): 934–941.