

付励严, 辛庆瑄, 岳保红. 铜代谢在肿瘤免疫中的作用及其靶向治疗策略 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(5): 131-138.

Fu LY, Xin QX, Yue BH. Role of copper metabolism in tumor development and tumor immunity [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(5): 131-138.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.05.013

铜代谢在肿瘤免疫中的作用及其靶向治疗策略

付励严^{1,2}, 辛庆瑄^{1,2}, 岳保红^{2,3*}

(1.河南中医药大学第一附属医院检验科,郑州 450046;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州 450046;
3.郑州大学第一附属医院,郑州 450052)

【摘要】 铜(Cu)是一种人体必需的微量元素,以氧化和还原形式参与多种代谢和信号传导过程。它与肿瘤发展的多个方面紧密相关,铜稳态的变化对肿瘤细胞的生长、转移、肿瘤微环境的调节、氧化应激反应、细胞信号传递,以及肿瘤细胞逃避免疫监视等过程都有显著影响。在肿瘤细胞中,铜代谢主要通过调节程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1,PD-L1)的表达来促进肿瘤的免疫逃逸。鉴于铜在肿瘤免疫中的重要作用,调节铜代谢已成为一种有前景的治疗策略。本文综述了铜在人体内的调控机制,探讨了铜代谢紊乱如何影响肿瘤的发生、发展,以及免疫和肿瘤微环境,同时,还探讨了将铜作为肿瘤免疫治疗靶点的研究价值。

【关键词】 铜;铜代谢;铜死亡;肿瘤免疫

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 05-0131-08

Role of copper metabolism in tumor development and tumor immunity

FU Liyan^{1,2}, XIN Qingxuan^{1,2}, YUE Baohong^{2,3*}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China. 2. the First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046. 3. the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)

【Abstract】 Copper is an indispensable trace element that participates in numerous metabolic and signaling processes in both its oxidized and reduced states. It is intimately associated with several facets of tumor development, and alterations in copper homeostasis can substantially influence processes such as tumor cell growth, metastasis, modulation of the tumor microenvironment, oxidative stress, cell signaling, and the evasion of tumor cells from immune surveillance. Copper metabolism in tumor cells predominantly promotes immune escape by regulating the expression of programmed death ligand 1. In view of its crucial role in tumor immunity, modulating copper metabolism has emerged as a prospective therapeutic approach. This paper reviews the regulatory mechanisms of copper within the human body and investigates how disruptions to copper metabolism impact tumorigenesis and progression, along with the immune and tumor microenvironments. We also discuss the research value of copper as a target for tumor immunotherapy, thus providing a theoretical basis for future research and clinical applications.

[基金项目]河南省科技攻关资助项目(232102310140);中国博士后科学基金(2021M692929)。

[作者简介]付励严(1998—),男,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤免疫逃逸。E-mail:13170891050@163.com

[通信作者]岳保红(1968—),男,博士,主任技师,教授,研究方向:血液病发病机制与实验诊断、血液肿瘤流式细胞术 MRD 监测技术。E-mail:fcybh@zzu.edu.cn

【Keywords】 copper; copper metabolism; copper death; tumor immunity

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

铜(Cu)作为人体的必须的微量元素之一,参与人体中多种生物反应过程并发挥重要作用,如酶活性、血红蛋白合成、抗氧化防御、免疫系统功能以及能量代谢等^[1]。正常情况下,细胞内铜的水平往往维持在相对稳定的较低水平范围内,而体内铜发生紊乱往往意味着身体处于疾病状态。近年来的研究表明,铜离子与多种肿瘤的发生和发展密切相关,包括肺癌、急性淋巴细胞白血病和多发性骨髓瘤等,而在这些肿瘤患者中,铜离子的水平通常会出现显著的升高^[2]。而通过进一步的研究发现,细胞内铜离子浓度的升高一方面可以促进肿瘤细胞的发生发展,另一方面也可以通过铜死亡的方式介导肿瘤细胞的死亡^[3]。

肿瘤免疫是指机体的免疫系统识别并攻击肿瘤细胞的过程,涉及到一系列复杂的生物学机制。研究发现,铜不但能直接影响免疫微环境介导肿瘤的免疫逃逸^[4],还能通过免疫原性细胞死亡^[5],以及髓源性抑制细胞来间接影响肿瘤免疫^[6]。本文将从铜对于肿瘤的发生发展,以及铜在肿瘤免疫中的影响进行综述。

1 铜代谢概述

食物的摄取是人体铜的主要来源。食物在胃和十二指肠被消化之后,铜被小肠上皮细胞吸收,吸收后的铜通过门静脉侧支循环进入肝,参与铜蓝蛋白的合成,然后再被运输至全身,铜在体内主要通过胆汁排出,极少部分是通过尿排出。铜在人体内扮演着多重角色,包括能量产生、氧化还原反应和神经传导等生理过程。并且,铜对神经系统功能、铁代谢、免疫功能和结缔组织形成等方面也都有一定作用。因此,维持适当的铜代谢对于维持新陈代谢和细胞功能至关重要。

1.1 人体中的铜代谢

在正常人体中,50%~70%的铜分布在肌肉和骨骼中,20%的铜分布在肝中,而剩余的5%~10%则分布在血液中^[7]。人体中的铜摄取主要依赖于铜转运蛋白1(copper transporter 1, Ctr1),该蛋白以高亲和力转运 Cu^+ 。然而,在人肠细胞中,

铜离子通常以二价 Cu^{2+} 形式存在,并通过二价金属转运体1(divalent metal transporter 1, DMT1)进行运输。尽管DMT1能够有效地将 Cu^{2+} 运输进细胞,但这些铜离子在被运输后还需要进一步的还原为 Cu^+ ,才能被细胞直接利用^[8]。因此肠细胞产生steap2/3/4等胞内还原酶,将细胞表面的 Cu^{2+} 还原为 Cu^+ ,然后 Cu^+ 再通过Ctr1转运^[9-10]。接着,铜会通过铜转运蛋白(ATPase copper-transporting alpha, ATP7A)蛋白在小肠上皮细胞的基底外膜运输,随后进入门静脉循环,最终到达肝^[11]。

1.2 细胞中的铜代谢

Cu^+ 进入细胞后参与细胞内的代谢过程,多余的铜则被金属硫蛋白(metallothionein, MT)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)等铜储存蛋白储存起来^[8]。细胞内铜的转运是由铜伴侣介导的,如超氧化物歧化酶铜伴侣(copper chaperone for superoxide dismutase, Ccs)、抗氧化1铜伴侣蛋白(antioxidant 1 copper-chaperone for copper, Atox1)、细胞色素c氧化酶铜伴侣蛋白17(copper chaperone for cytochrome c oxidase, COX17),这些铜伴侣帮助铜到达细胞特定的部位。

Cu^+ 在线粒体中的转运主要通过COX17蛋白来实现,COX17负责将 Cu^+ 从细胞质输送至线粒体,它将 Cu^+ 传递给膜蛋白细胞色素c氧化酶1(synthesis of cytochrome c oxidase 1, SCO1)和细胞色素c氧化酶2(synthesis of cytochrome c oxidase 2, SCO2),然后膜蛋白SCO1和SCO2再将 Cu^+ 传递给线粒体细胞色素氧化酶亚基II(mitochondrial cytochrome c oxidase subunit 2, MT-CO2)中来辅助ATP的产生。另外,COX17还能将铜离子输送至线粒体细胞色素氧化酶亚基I(mitochondrial cytochrome c oxidase subunit 1, MT-CO1),这是通过将铜传递给另一个线粒体蛋白(cytochrome c oxidase copper chaperone, COX11),即细胞色素c氧化酶的铜伴侣来实现的^[11]。细胞核的 Cu^+ 转运则可以通过Ccs和Atox1来实现,Ccs将 Cu^+ 转运到细胞核,激活缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1, HIF1)。而Atox1将铜转运到细胞核中,

可作为铜依赖的转录因子^[12]。

Cu^+ 在高尔基体的转运则由 Atox1 介导。在细胞质中, Atox1 与 ATP7A 和 ATP7B 协同工作, 负责将 Cu^+ 输送至高尔基体。但是, 如果 Cu^+ 在细胞内过度积累, 它将产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 可能会对细胞造成氧化损伤。为了预防这种情况, 细胞运动中中介 1 (mediator of cell motility 1, MEMO1) 蛋白能够增强 Cu^+ 与 Atox1 的结合, 从而减少过量铜引起的 ROS 形成^[13]。在铜浓度升高时, ATP7A 和 ATP7B 会从高尔基体转移到后高尔基体位点或溶酶体, 以促进多余铜的排出^[14]。

2 铜在肿瘤发生发展中的作用

铜与肿瘤之间的关系确实相当复杂。研究表明, 在乳腺癌、口腔癌、胆囊癌、肝癌、胰腺癌和前列腺癌等多种癌症患者的血清中铜水平与健康人群相比会有所升高。然而, 需要注意的是, 铜水平的升高可能与肿瘤的发生、发展有关, 但也可能只是肿瘤存在的一种伴随现象, 并不一定意味着铜的过量摄入直接导致了肿瘤的发生。铜在肿瘤发展中的具体作用机制还需要进一步的研究来阐明^[8]。铜与肿瘤的关系见图 1。

2.1 铜增生介导肿瘤生长

铜介导肿瘤的发展涉及多种机制。包括增加能源供应、促进自噬的激活、血管增生、肿瘤的转移以及炎症反应。

2.1.1 驱动肿瘤存活与免疫抑制

铜通过支持线粒体 ATP 合成 (MT-CO1/MT-CO2 辅因子) 和激活自噬 (ULK1/ULK2-CRIP2 动态平衡), 为肿瘤细胞提供能量并增强其在应激条件下的存活能力。铜作为 MT-CO1 和 MT-CO2 的辅因子, 而 MT-CO1 和 MT-CO2 对于 ATP 的产生起到关键的作用, 这也是肿瘤细胞快速分裂的原因^[15]。此外, 铜还能够激活自噬机制, 进而支持肿瘤细胞的存活、生长和增殖。总的来说, 铜作为 Unc-51 样激酶 1 (Unc-51-like kinase 1, Unc51) 样自噬激活激酶 1 (Unc-51-like autophagy activating kinase 1, ULK1) 和 ULK2 的辅因子, 而这两种激酶在自噬体形成过程中发挥着启动作用^[16]; 富含半胱氨酸的蛋白 2 (cysteine-rich protein 2, CRIP2) 作为一种能够抑制自噬的蛋白, 它通过参与铜代谢进而影响癌细胞中自噬的激活^[17]。此外, 铜通过稳定核缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 和激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) 通路, 诱导 VEGF、FGF2 等促血管因子表达, 促进异常血管增生^[18-19]。这种紊乱的血管网络不仅加速肿瘤生长, 还形成物理屏障, 阻碍 T 细胞等免疫细胞浸润, 直接削弱抗肿瘤免疫应答。

2.1.2 介导炎症与转移相关的免疫逃逸

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 通过 CD44 内吞 Cu^+ , 引发

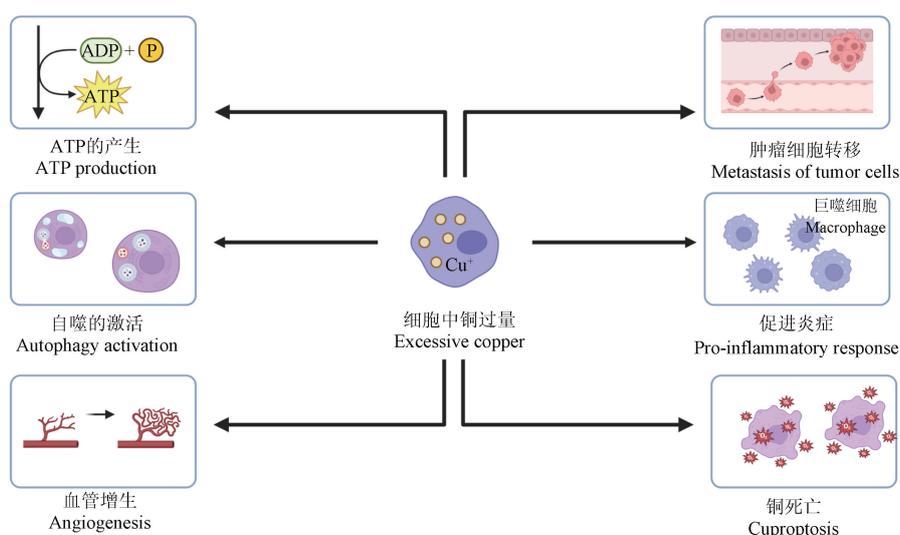


图 1 铜与肿瘤的关系 (由 figdraw 绘制)

Figure 1 Relationship between copper and tumor (by figdraw)

NAD(H) 氧化还原循环驱动的代谢重编程, 激活促炎基因 (如 IL-6、TNF- α), 招募免疫抑制细胞 (Tregs、MDCs), 形成慢性炎症环境^[20]。此外, 铜依赖的 LOX/LOXL 家族通过硬化细胞外基质 (胶原交联) 和激活蛋白酪氨酸激酶 2 (protein tyrosine kinase 2, PTK2) 通路, 不仅促进肿瘤转移, 还上调 PD-L1 等免疫检查点分子, 协同实现免疫逃逸^[21]。

2.2 铜死亡介导的肿瘤抑制

铜死亡 (cuproptosis) 是一类区别于其他程序性细胞死亡 (如凋亡、焦亡、坏死及铁死亡) 的新型死亡方式, 其调控过程与线粒体代谢密切相关。铜死亡的分子机制主要涉及 3 种: 氧化应激的激活、泛素-蛋白酶体系统的抑制, 以及通过靶向脂酰化 TCA 循环蛋白诱导细胞死亡。

铜通过催化氧化应激, 导致细胞毒性增加诱导肿瘤细胞死亡^[3]。研究发现发现过量摄入铜会破坏 ROS 产生和抗氧化防御之间的平衡, 并激活线粒体和死亡受体凋亡途径, 从而导致小鼠肝氧化应激和细胞凋亡^[22]。此外, 铜还能介导芬顿反应 (Fenton reaction) 催化合成最活跃的羟基自由基, 使得肿瘤细胞中的 ROS 浓度升高, 诱导肿瘤细胞死亡^[23]。铜还能够干扰泛素-蛋白酶体系统的正常功能, 对肿瘤细胞造成损伤。铜离子载体二硫仑可以与 Cu^{2+} 形成复合物抑制蛋白酶体的活性, 增强泛素与蛋白的相互作用, 损伤癌细胞。它还能阻断蛋白酶体系统的上游信号传导, 抑制依赖于泛素化的 ATP 合酶, 从而抑制泛素化蛋白质的降解^[24]。铜也能通过靶向脂酰化 TCA 循环蛋白诱导细胞死亡。铜离子通过与脂酰化组分结合, 导致脂酰化蛋白和铁硫簇蛋白的损失, 诱导蛋白质毒性应激和细胞死亡^[25]。

3 铜在免疫微环境中的作用

铜代谢与免疫密切相关, 铜参与了多种免疫相关酶的活性, 包括抗氧化酶和抗菌肽等, 这有助于清除自由基、抑制病原微生物的生长, 并促进免疫细胞的功能, 这对于免疫系统的正常功能和炎症反应的平衡至关重要^[20]。

3.1 固有免疫

巨噬细胞是免疫系统的重要成员, 具有吞噬病原体、呈递抗原、调节炎症反应和促进组织修

复等多种作用^[26]。研究发现, 缺铜会显著减少巨噬细胞中超氧阴离子的产生, 从而影响巨噬细胞杀伤酵母菌、念珠菌等的的能力, 使机体更容易受到感染, 而过量补充铜会同样会抑制巨噬细胞功能, 因此, 维持细胞内铜的稳态是巨噬细胞正常发挥功能的基本条件^[27-28]。研究发现, Cu 对巨噬细胞的影响可能与这些细胞中 ATP7A 的表达量有关, 促炎因子如脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 或干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 能够促进巨噬细胞摄取铜, 并通过增加 Ctr1 和 ATP7A 蛋白的表达来实现。并且研究还证实, 吞噬细胞清除病原体的能力与其 ATP7A 表达水平呈正相关^[29]。同时还有研究表明, 铜可以通过促进巨噬细胞的代谢和表观遗传重塑促进巨噬细胞的促炎状态^[30]。通过进一步研究发现, 在炎症巨噬细胞的线粒体中存在一组化学反应性铜 (II), 该铜通过激活过氧化氢催化 NAD(H) 氧化还原循环来介导巨噬细胞的代谢和表观遗传编程向炎症状态发展^[20]。

除了调节巨噬细胞, 铜还能通过调节酶的活性来激活固有免疫。研究发现, 铜可以作为信号分子来调节胞质模式识别受体 (PRR) α -激酶 1 (alpha-protein kinase 1, alp1) 的激酶活性, 从而激活宿主细胞的先天免疫途径, 促进宿主细胞对细菌感染的防御^[31]。

3.2 适应性免疫

铜缺乏对适应性免疫的影响已得到证实。研究发现, 严重和边缘性缺铜小鼠体内产生抗体的浆细胞数量减少, 这种损害的程度与小鼠体内缺铜的程度高度相关^[32]。铜缺乏的小鼠显示出细胞毒性 T 淋巴细胞对同种抗原刺激的细胞分解能力下降, 这一现象与辅助性 T 细胞的功能受损有关^[33], 并且铜缺乏也会导致体外 T 细胞数量减少和功能受损^[34]。在铜缺乏的环境中, 免疫细胞的增殖和组成可能会受到影响。研究发现缺铜的雄性大鼠在脾中的单核细胞总生成量以及 CD4^+ 和 CD8^+ T 细胞亚群的相对和绝对数量都有所减少。此外, 缺铜还会相对增加脾中 B 细胞的比例。值得注意的是, 通过补充铜, 可以恢复辅助性 T 细胞的数量和功能, 这表明铜对于维持免疫系统的正常运作具有重要作用。这也就意味着, 铜缺乏导致辅助性 T 细胞的数量和功能

下降^[2]。

铜在生物体中扮演着多重角色,不仅对免疫细胞的发育和分化至关重要,还具有抗真菌的特性。它通过隔离宿主体内的金属元素,有效调控免疫反应。特别是,巨噬细胞能够动员体内的铜离子,创造一个富含铜的环境,以抵御入侵的病原体。此外,铜在感染过程中的作用已通过研究铜过量或铜缺乏状态下宿主对大肠杆菌和沙门氏菌等病原体的抗性而得到进一步的阐明。这些研究表明,铜的水平对于宿主的防御机制至关重要^[35]。而其他研究发现,缺铜饮食并不会对人体中白细胞、单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和自然杀伤细胞的数量造成影响,这与之前的动物实验相矛盾,因此,缺铜对人体免疫系统的影响还需进一步研究^[36]。

4 铜与肿瘤免疫的关系

铜与肿瘤免疫之间的关系是多方面的,涉及铜死亡、肿瘤免疫逃逸、免疫原性细胞死亡以及髓源性抑制细胞等,铜的这些作用揭示了它在肿瘤免疫中的多面性,表明铜代谢的调节可能对癌症治疗具有重要意义,铜与肿瘤免疫的关系见图 2。

4.1 铜介导的肿瘤免疫逃逸

铜与免疫和肿瘤密切相关。一些研究表明,

铜可能与肿瘤免疫逃逸相关。高水平的铜可能影响免疫细胞的功能,例如抑制肿瘤细胞的免疫识别和杀伤能力,或者调节肿瘤相关炎症反应,从而为肿瘤的生长和转移提供有利条件^[4,37]。在肿瘤细胞表面表达的 PD-L1 可以与 T 细胞上的程序性细胞死亡配体 1 (programmed death 1, PD-1) 结合。PD-1 和 PD-L1 的相互作用可以通过降低 T 细胞活性和加速其凋亡来抑制 T 细胞功能,介导肿瘤免疫逃逸。

通过对癌症基因组图谱数据库和组织微阵列的深入分析发现,在许多癌症中,Ctr1 与 PD-L1 表达之间存在很强的相关性,而在相应的正常组织中没有相关性。补充铜增强了癌细胞中 mRNA 和蛋白质水平的 PD-L1 表达, RNA 测序的结果则表明铜是调节介导 PD-L1 驱动的癌症免疫逃逸的关键信号通路。相反,铜螯合剂抑制 STAT3 和 EGFR 的磷酸化,并促进泛素介导的 PD-L1 降解。铜螯合药物还显著增加了肿瘤浸润 CD8⁺T 和自然杀伤细胞的数量,减缓了肿瘤生长,提高了小鼠的存活率。总之,铜可以通过调节 PD-L1 来介导肿瘤的免疫逃逸促进肿瘤的生长^[4]。而其他研究者也得出相同的结论,通过使用单样本基因集富集分析 (ssGSEA) 计算个体铜死亡评分 (CS),发现 CS 与 10 多种肿瘤的肿瘤微环境评分

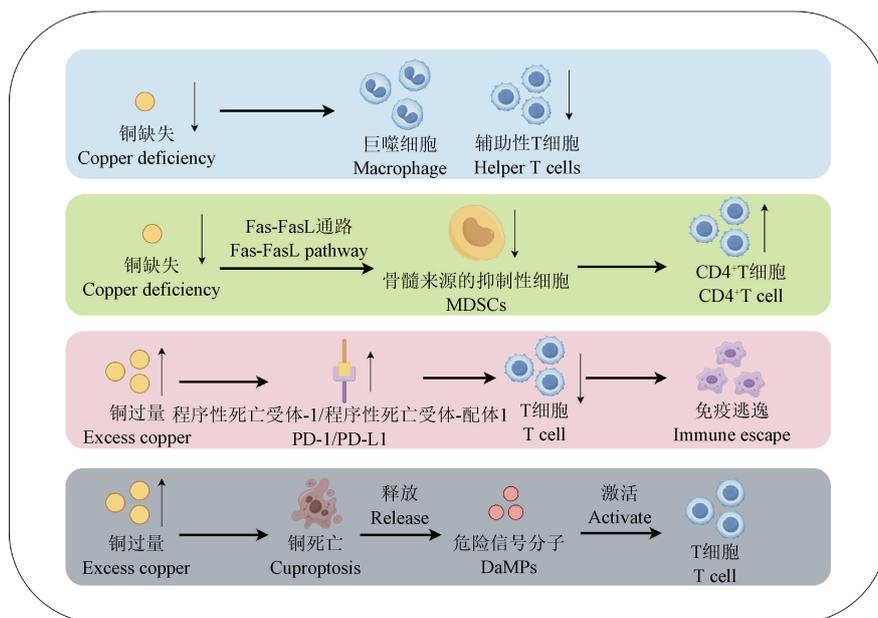


图 2 铜与肿瘤免疫的关系(由 figdraw 绘制)

Figure 2 Relationship between copper and tumor immunity (by figdraw)

显著负相关,与 11 种肿瘤中的 PD-L1 正相关,这也就表明铜死亡可能涉及肿瘤免疫逃逸^[37]。ATP7A 是一个重要的铜转运蛋白,调节着许多细胞生物过程。有研究者分析了 ATP7A 在消化系统肿瘤中的表达及其对预后的影响,评估了来自 319 名 HCC 患者的组织微阵列中 ATP7A 的表达,并研究了 ATP7A 表达与肿瘤免疫之间的关系。发现 ATP7A 水平与免疫细胞浸润和免疫检查点表达(特别是 PD-L1)正相关,这也就意味着 ATP7A 可以作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点^[38]。除了 PD-L1 之外,铜离子还可与其他免疫检查点协同治疗肿瘤,如 CD44、CD47 等。细胞表面糖蛋白 CD44 的上调介导了巨噬细胞激活和铜的摄取,导致巨噬细胞线粒体内 Cu^{2+} 浓度增加,而线粒体 Cu^{2+} 可催化 NAD(H) 氧化还原循环,促进代谢改变,并确保导致炎症状态的表观遗传变化; DSF/Cu 在多种肿瘤类型中显示出抗肿瘤作用,其可以促进 M1-巨噬细胞极化和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)介导的葡萄糖代谢重编程; DSF/Cu 和 CD47 阻断的结合协同促进了树突状细胞的成熟,增强了 CD8^+ T 细胞的细胞毒性,诱导肿瘤细胞的死亡^[2]。

4.2 铜死亡与免疫原性细胞死亡

铜死亡是一种铜依赖性免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)的形式,而 ICD 是一种能在免疫功能完善的宿主体内,激发适应性免疫反应的调控性细胞死亡(regulatory cell death, RCD)模式。发生 ICD 的癌细胞在濒死状态下表达或释放损伤相关分子模式(danger associated molecular patterns, DAMPs),吸引抗原呈递细胞辨识、吞噬并呈递死亡细胞抗原,激发特异性 T 细胞反应,清除残余肿瘤细胞并建立长期免疫记忆,对于延长病患生存期具有重大价值^[5]。

研究者设计了一种由铜诱导的可注射水凝胶,以含有 PD-L1 和一氧化氮(NO)供体的抗体。分别研究了在体外小鼠乳腺癌细胞(4T1 细胞)和癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs),以及体内 4T1 荷瘤小鼠中水凝胶的治疗效果。通过流式细胞术分析了细胞毒性 T 淋巴细胞、树突状细胞(DCs)和巨噬细胞的

免疫作用,结果表明离子诱导的 NO 自组装水凝胶可以通过扩增 ICD 和调节 CAFs 来增强免疫治疗^[39]。研究发现,铜离子载体药物二甲二硫福烷(disulfiram, DSF)/Cu 可以作为 ICD 诱导剂增强肝细胞癌免疫治疗效果,DSF/Cu 处理的 HCC 细胞在疫苗接种试验中引发了显著的免疫记忆,促进树突状细胞活化和成熟,增强了 CD8^+ T 细胞的细胞毒性,介导了肿瘤细胞 ICD 的激活。PDA-PEG 聚合物是一种聚合物材料可以与铜离子结合形成纳米复合物,这种复合物可以通过促进铜离子摄取和溶酶体逃逸,选择性地杀死癌细胞^[40]。研究发现,PDA-PEG/Cu 诱导的免疫原性细胞死亡(ICD)与抗 PD-L1 抗体(aPD-L1)的检查点阻断效应协同作用,促进了免疫细胞对肿瘤的渗透^[41]。

4.3 铜与髓源性抑制细胞

在肿瘤微环境中,髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)可以通过抑制 T 细胞和 NK 细胞的抗肿瘤活性,并刺激调节性 T 细胞(Treg)产生免疫抑制,促进肿瘤发展^[42]。四硫代钼酸盐(tetrathiomolybdate, TM)是一种新型的耗铜化合物,能够与铜离子形成稳定的复合物,从而降低体内铜的浓度。研究发现,经过 TM 治疗的荷瘤小鼠 MDSCs 水平降低,并且 CD4^+ T 细胞的浸润增加,这有助于增强对肿瘤的免疫反应^[6]。螯合物甘氨酸铜(glycine chelate copper, CuNG)是一种潜在的免疫调节剂。研究发现,CuNG 可以通过 Fas-FasL 介导的凋亡途径消耗 MDSCs,减少肿瘤模型中小鼠腹水和脾内的 MDSC 积累,而这一过程与 Th1 反应的增强和调节性 T 细胞(Treg)数量的减少有关^[43]。

5 总结与展望

综上所述,铜代谢的紊乱与肿瘤细胞的增殖、存活、转移密切相关,铜离子的异常积累可促进肿瘤生长,同时,铜诱导的铜死亡在肿瘤细胞死亡中扮演重要角色。此外,铜代谢还涉及调节肿瘤微环境中的免疫细胞功能,影响免疫检查点分子的表达,从而改变肿瘤免疫逃逸的进程。

尽管现有研究初步揭示了铜代谢在肿瘤中的促癌网络,但其深层调控机制仍存盲点:例如,铜离子时空特异性积累的调控因子、铜代谢与铁

死亡或糖代谢的交互作用,以及铜介导的表观遗传修饰在免疫细胞功能极化中的细节尚未明确。未来研究需聚焦以下方向:(1)开发高灵敏度的铜代谢动态示踪技术,解析其在肿瘤异质性及耐药性中的空间分布特征;(2)探索铜螯合剂(如乙二胺四乙酸)或铜离子载体(如埃斯克洛莫尔)与免疫检查点抑制剂(抗 PD-1)的协同治疗方案,破解免疫治疗耐药瓶颈;(3)鉴定铜代谢相关生物标志物(如循环游离铜或 CRIP2 表达水平),用于早期诊断或疗效预测。通过靶向铜代谢网络,不仅有望逆转肿瘤免疫抑制微环境,还可能为克服传统疗法的脱靶效应和耐药性开辟新路径。随着单细胞测序与代谢组学技术的进步,铜代谢调控的精准图谱或将引领肿瘤治疗进入“代谢免疫干预”的新纪元。

参考文献:

- [1] XUE Q, KANG R, KLIONSKY D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy [J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175–2195.
- [2] CHENG F, PENG G, LU Y, et al. Relationship between copper and immunity: the potential role of copper in tumor immunity [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1019153.
- [3] TANG D, KROEMER G, KANG R. Targeting cuproplasia and cuproptosis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(5): 370–388.
- [4] VOLI F, VALLI E, LERRA L, et al. Intratumoral copper modulates PD-L1 expression and influences tumor immune evasion [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(19): 4129–4144.
- [5] KROEMER G, GALASSI C, ZITVOGEL L, et al. Immunogenic cell stress and death [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 487–500.
- [6] LIU Y L, BAGER C L, WILLUMSEN N, et al. Tetrathiomolybdate (TM)-associated copper depletion influences collagen remodeling and immune response in the pre-metastatic niche of breast cancer [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7: 108.
- [7] KHOSHBIN K, CAMILLERI M. Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(5): G589–G608.
- [8] WANG Z, JIN D, ZHOU S, et al. Regulatory roles of copper metabolism and cuproptosis in human cancers [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1123420.
- [9] MA Y, FEI Y, DING S, et al. Trace metal elements: a bridge between host and intestinal microorganisms [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(9): 1976–1993.
- [10] XIAO L, TANG R, WANG J, et al. Gut microbiota bridges the iron homeostasis and host health [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(9): 1952–1975.
- [11] LUTSENKO S. Dynamic and cell-specific transport networks for intracellular copper ions [J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(21): jcs240523.
- [12] BRISCHIGLIARO M, BADOCCO D, COSTA R, et al. Mitochondrial cytochrome c oxidase defects alter cellular homeostasis of transition metals [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 892069.
- [13] ZHANG X, WALKE G R, HORVATH I, et al. Memo1 binds reduced copper ions, interacts with copper chaperone Atox1, and protects against copper-mediated redox activity *in vitro* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(37): e2206905119.
- [14] HORN N, WITTUNG-STAFSHEDE P. ATP7A-regulated enzyme metalation and trafficking in the menkes disease puzzle [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(4): 391.15
- [15] GAO L, ZHANG A. Copper-instigated modulatory cell mortality mechanisms and progress in oncological treatment investigations [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1236063.
- [16] TSANG T, POSIMO J M, GUDIEL A A, et al. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(4): 412–424.
- [17] CHEN L, LI N, ZHANG M, et al. APEX2-based proximity labeling of Atox1 identifies CRIP2 as a nuclear copper-binding protein that regulates autophagy activation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(48): 25346–25355.
- [18] 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.
- [19] RUIZ L M, LIBEDINSKY A, ELORZA A A. Role of copper on mitochondrial function and metabolism [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 711227.
- [20] SOLIER S, MÜLLER S, CAÑEQUE T, et al. A druggable copper-signalling pathway that drives inflammation [J]. *Nature*, 2023, 617(7960): 386–394.
- [21] FARHAT A, FERNS G A, ASHRAFI K, et al. Lysyl oxidase mechanisms to mediate gastrointestinal cancer progression [J]. *Gastrointest Tumors*, 2021, 8(1): 33–40.
- [22] LIU H, GUO H, JIAN Z, et al. Copper induces oxidative stress and apoptosis in the mouse liver [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1359164.
- [23] JOMOVA K, HUDECOVA L, LAURO P, et al. The effect of Luteolin on DNA damage mediated by a copper catalyzed

- Fenton reaction [J]. *J Inorg Biochem*, 2022, 226: 111635.
- [24] GUO W, JIA L, XIE L, et al. Turning anecdotal irradiation-induced anticancer immune responses into reproducible *in situ* cancer vaccines via disulfiram/copper-mediated enhanced immunogenic cell death of breast cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(4): 298.
- [25] 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.
- [26] IWASAKI A, MEDZHITOV R. Control of adaptive immunity by the innate immune system [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(4): 343–353.
- [27] FOCARELLI F, GIACHINO A, WALDRON K J. Copper microenvironments in the human body define patterns of copper adaptation in pathogenic bacteria [J]. *PLoS Pathog*, 2022, 18(7): e1010617.
- [28] ZHAO H J, ZHAO X H. Modulatory effect of the supplemented copper ion on *in vitro* activity of bovine lactoferrin to murine splenocytes and RAW_{264.7} macrophages [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 189(2): 519–528.
- [29] STAFFORD S L, BOKIL N J, ACHARD M E S, et al. Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper [J]. *Biosci Rep*, 2013, 33(4): e00049.
- [30] FLEMMING A. Copper boosts pro-inflammatory state of macrophages [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(6): 344.
- [31] LU J, LIU X, LI X, et al. Copper regulates the host innate immune response against bacterial infection via activation of ALPK1 kinase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(4): e2311630121.
- [32] WANG X, CHEN D, SHI Y, et al. Copper and cuproptosis-related genes in hepatocellular carcinoma: therapeutic biomarkers targeting tumor immune microenvironment and immune checkpoints [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1123231.
- [33] BABAK M V, AHN D. Modulation of intracellular copper levels as the mechanism of action of anticancer copper complexes: clinical relevance [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 852.
- [34] SCHWENGER K J P, ARENDT B M, SMIEJA M, et al. Relationships between atherosclerosis and plasma antioxidant micronutrients or red blood cell polyunsaturated fatty acids in people living with HIV [J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1292.
- [35] LI C, LI Y, DING C. The role of copper homeostasis at the host-pathogen axis: from bacteria to fungi [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1): 175.
- [36] STEFANACHE A, LUNGU I I, BUTNARIU I A, et al. Understanding how minerals contribute to optimal immune function [J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 3355733.
- [37] 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.
- [38] SHAO K, SHEN H, CHEN X, et al. Copper transporter gene *ATP7A* A predictive biomarker for immunotherapy and targeted therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109518.
- [39] 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.
- [40] GAO X, HUANG H, PAN C, et al. Disulfiram/copper induces immunogenic cell death and enhances CD47 blockade in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4715.
- [41] HU X, WANG M, SHI S, et al. Polymer/copper nano complex-induced lysosomal cell death promotes tumor lymphocyte infiltration and synergizes anti-PD-L1 immunotherapy for triple-negative breast cancer [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(16): 5641–5652.
- [42] LASSER S A, OZBAY KURT F G, ARKHYPOV I, et al. Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(2): 147–164.
- [43] CHAKRABORTY P, DAS S, BANERJEE K, et al. A copper chelate selectively triggers apoptosis in myeloid-derived suppressor cells in a drug-resistant tumor model and enhances antitumor immune response [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2014, 36(2): 165–175.

[收稿日期]2024-09-30