

# ATP 酶铜转运蛋白 $\alpha$ 介导的铜死亡途径及在肿瘤治疗中的价值

林明霞,刘桂斌,马燕花,连翌昱,任洋洋

(甘肃中医药大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730101)

**摘要:**ATP 酶铜转运蛋白  $\alpha$  (ATPase copper transporting alpha, ATP7A) 是维持细胞内铜离子稳态的核心地位转运蛋白,其在肿瘤中的异常表达与化疗耐药密切相关。铜死亡作为一种新发现的铜依赖性细胞死亡方式,为克服肿瘤耐药提供了新思路。然而,ATP7A 如何介导铜死亡及其在肿瘤治疗中的转化价值尚缺乏系统性总结。本文聚焦 ATP7A 在铜死亡中的双重角色,围绕 ATP7A 介导的铜死亡通路,从生理功能与 ATP7A 在铜稳态中的作用、ATP7A 在肿瘤化疗耐药中的机制、ATP7A 调控铜死亡的核心分子通路以及靶向 ATP7A-铜死亡轴的抗肿瘤策略与应用前景,整合近年高水平研究,系统阐述其作为肿瘤治疗靶点的潜在价值与挑战,旨在为今后开发基于 ATP7A-铜死亡轴的精准抗肿瘤策略提供理论依据与研究方向。

**关键词:**ATP 酶铜转运蛋白  $\alpha$ ;铜死亡;铜稳态;肿瘤治疗;耐药性

中图分类号:R730.5

文献标志码:A

## ATPase copper transporting alpha mediated cuproptosis pathway and its value in cancer therapy

LIN Mingxia, LIU Guibin, MA Yanhua, LIAN Zhaoyu, REN Yangyang

(First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101, Gansu, China)

**Abstract:** The ATPase copper transporting alpha (ATP7A) protein plays a pivotal role in maintaining intracellular copper ion homeostasis, and its aberrant expression in tumors is closely associated with chemoresistance. Cuproptosis, a newly discovered copper-dependent form of cell death, offers innovative strategies for overcoming tumor resistance. However, a systematic overview of how ATP7A mediates cuproptosis and its translational value in cancer therapy is lacking. This review focuses on the dual role of ATP7A in cuproptosis, encompassing the ATP7A-mediated cuproptotic pathway, its physiological functions, and role in copper homeostasis, the mechanisms of ATP7A in tumor chemoresistance, the core molecular pathways regulated by ATP7A in cuproptosis, and the therapeutic strategies targeting the ATP7A-cuproptosis axis in cancer. Integrating high-quality research from recent years, this paper systematically elucidates the potential value and challenges of ATP7A as a therapeutic target in cancer, aiming to provide a theoretical basis and direction for future research in developing precision anti-tumor strategies based on the ATP7A-cuproptosis axis.

**Key words:** ATP7A; Cuproptosis; Copper homeostasis; Cancer therapy; Drug resistance

铜(Cu)作为生命必需微量金属元素,在代谢酶活化、信号转导和细胞命运调控等生理过程中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。其稳态平衡依赖于铜转运蛋白及伴侣蛋白构成的精密网络,该网络失调与多种疾病密切相关,包括遗传性铜代谢疾病(如门克斯病、威尔逊病)、神经退行性病变及肿瘤<sup>[2]</sup>。ATP 酶铜转运蛋白  $\alpha$  (ATPase copper transporting alpha, ATP7A) 是关键的铜稳态调节蛋白,既往研究多集中于其在铜代谢异常及铂类化疗耐药中的作用<sup>[1,3-4]</sup>。2022年铜死亡(cuproptosis)这一新型细胞死亡方式的发

现,为克服肿瘤耐药提供了新思路。然而,ATP7A 如何介导铜死亡及其在肿瘤治疗中的转化价值尚缺乏系统性总结。本文聚焦 ATP7A 在铜死亡中的双重角色,围绕 ATP7A 介导的铜死亡通路,从生理功能与 ATP7A 在铜稳态中的作用、ATP7A 在肿瘤化疗耐药中的机制、ATP7A 调控铜死亡的核心分子通路以及靶向 ATP7A-铜死亡轴的抗肿瘤策略与应用前景,整合近年高水平研究,系统阐述其作为肿瘤治疗靶点的潜在价值与挑战,旨在为今后开发基于 ATP7A-铜死亡轴的精准抗肿瘤策略提供理论依据与研究方向。

现<sup>[5]</sup>,揭示了铜离子积累可通过线粒体代谢途径特异性诱导细胞死亡,为肿瘤治疗开辟了新方向。然而,目前对 ATP7A“铜稳态调控-铜死亡触发”交互网络中的枢纽作用尚缺乏系统性梳理,其在临床转化中的具体路径亟待厘清。

本文整合截至 2025 年 8 月的研究进展,从“ATP7A-铜稳态-铜死亡”交互调控新视角出发,系统综述 ATP7A 在铜代谢网络中的核心功能、介导肿瘤耐药的关键机制及其在铜死亡通路中的调控作用,重点探讨靶向该轴的治疗策略与转化前景,旨在通过构建多层次理论框架,为克服肿瘤耐药、开发基于铜死亡的新型精准治疗提供理论依据与研究思路。

## 1 生理稳态下铜离子的生物学功能

作为一种必需微量金属元素,铜在蔬菜、蘑菇、豆类和全谷物等食物中含量丰富<sup>[6]</sup>。自然界中存在铜元素的生物地球化学循环,而在哺乳动物体内则表现为离子态铜的代谢动态平衡过程。铜在小肠中被吸收,通过血液运输储存在胆汁细胞中,主要通过胆汁排泄,只有不足 5%通过尿液排泄<sup>[6]</sup>。

铜在生物体系中主要呈现两种氧化还原态:  $\text{Cu}^+$  和  $\text{Cu}^{2+}$ <sup>[7]</sup>。前者主要分布于细胞质还原微环境,后者则更常见于细胞外氧化空间<sup>[8]</sup>。高度的氧化及还原性使铜在各种生理生化进程中发挥重要作用,其最公认且最重要的功能是作为多种关键代谢酶的辅因子,参与氧化磷酸化、活性氧(reactive oxygen species, ROS)清除、铁稳态调节及神经递质合成等基础生命活动<sup>[9]</sup>。典型的铜依赖酶包括:细胞色素 C 氧化酶(cytochrome C oxidase, COX),作为线粒体呼吸链的末端复合物,驱动 ATP 合成以提供能量<sup>[10]</sup>;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase 1, SOD1),通过歧化超氧自由基以维持氧化还原稳态<sup>[11]</sup>;多巴胺  $\beta$ -羟化酶(dopamine beta-hydroxylase, DBH),在儿茶酚胺合成中调控神经内分泌功能<sup>[12]</sup>;以及赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX),通过催化细胞外基质交联以维持结缔组织完整性<sup>[13]</sup>。除了作为酶的辅因子外,铜还在金属蛋白结构稳定、囊泡运输及蛋白质分选、细胞信号转导、自噬、细胞运动乃至细胞分化及程序性死亡等多种生物学过程中扮演重要角色<sup>[1]</sup>。铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)作为一种多功能氧化酶,不仅能通过催化  $\text{Fe}^{2+}$  氧化参与铁代谢,还在急性期反应中发挥免疫调节作用<sup>[14-15]</sup>。因此,铜离子稳态的精准维持,是保障机

体各项生理功能正常运行的先决条件,其失衡将导致严重的病理后果。

## 2 ATP7A 在生物体中的主要功能

### 2.1 ATP7A 的结构特征及其在铜稳态网络中的核心作用

细胞内铜稳态的维持,依赖于一个由铜转运蛋白和铜伴侣蛋白构成的精密协同网络。其中,ATP7A 作为该网络的关键调控节点,其独特的基因和蛋白结构是其发挥功能的基础。ATP7A 基因定位于 X 染色体长臂 q21.1 区,遵循 X 连锁隐性遗传模式<sup>[1]</sup>,因此其突变所致疾病主要影响男性,而女性携带者通常症状较轻或无症状。该基因基因组跨度约 140 千碱基对(kilobase pairs, kb),由 23 个外显子构成,其编码的 ATP7A 蛋白是一种 P 型 ATP 酶。在结构上,ATP7A 包含 6 个位于氨基末端的金属结合域,每个结构域均含有保守的半胱氨酸-XX-半胱氨酸基序(cysteine-X-X-cysteine motif, CXXC),用于特异性结合铜离子;其核心部分由 8 个跨膜螺旋构成,是执行离子转运功能的关键;此外,还包含负责核苷酸结合、磷酸化与去磷酸化反应的 N-、P-和 A-结构域,共同构成其完整的催化循环<sup>[16]</sup>。

正是基于上述结构特征,ATP7A 在铜代谢网络中扮演着不可或缺的角色。该网络主要包括铜转运蛋白和铜伴侣蛋白。其中,铜转运蛋白 1(copper transporter 1, CTR1)又称溶质载体家族 31 成员 1(solute carrier family 31 member 1, SLC31A1)作为细胞膜上的主要摄入通道,以不耗能的方式将胞外铜离子转运至胞内。而 ATP7A 和 ATP 酶铜转运蛋白  $\beta$ (ATPase copper transporting beta, ATP7B)作为关键的 P 型 ATP 酶,则通过水解 ATP 提供能量,主动将胞内过量的铜离子泵出,是维持胞质铜浓度生理平衡的核心外排蛋白<sup>[1]</sup>。ATP7A 与 ATP7B 的功能具有组织特异性与亚细胞定位的精确性。ATP7A 广泛表达于多种细胞,尤其在肠上皮细胞中,它将吸收的铜离子转运至血液循环,以满足全身需求<sup>[3]</sup>。ATP7B 则主要在肝脏表达,负责将铜分泌至胆汁排出体外。

高尔基反面网络(trans-Golgi network, TGN)是 ATP7A 发挥功能的关键平台。在生理铜浓度下,ATP7A 定位于 TGN,在抗氧化剂 1 铜伴侣蛋白(antioxidant 1 copper chaperone, ATOX1)的协助下,将铜离子泵入 TGN 管腔供合成酶利用<sup>[17]</sup>。当胞内铜水平升高时,ATP7A 发生动态重定位,从

TGN 转运至细胞质膜,主动将过量的铜离子泵出细胞,以防止铜毒性损伤;待铜水平恢复正常后,它再循环返回 TGN<sup>[18-19]</sup>。这种精巧的定位转换机制是铜稳态精准调控的核心。进入细胞的铜离子,在铜伴侣蛋白的引导下被精确递送至各种靶蛋白,确保其生物学功能的实现。上述蛋白共同构成了一个复杂的互作网络,通过调控铜离子的跨膜浓度梯度来维持稳态。该网络中任何蛋白的功能或定位发生异常,均可能导致能量代谢、细胞增殖、血管生成和神经发育等多种生理功能紊乱<sup>[20]</sup>。

## 2.2 ATP7A 参与肿瘤化疗耐药进程

铂类药物作为临床一线抗肿瘤制剂,其疗效常因肿瘤细胞产生获得性耐药而显著受限<sup>[21]</sup>。研究证实,ATP7A 是介导铂类药物耐药的关键分子,其作用机制主要包括以下几个方面:①药物外排:ATP7A 通过 P 型 ATP 酶活性,将铂类药物主动转运至胞外,从而降低胞内药物的有效蓄积浓度<sup>[3-4]</sup>;②亚细胞区室隔离:ATP7A 将铂类药物包裹并转运至高尔基体或溶酶体等细胞器内,使其与核内 DNA 靶点有效隔离,从而削弱药物的细胞毒效应<sup>[22]</sup>;③代偿性耐药通路激活:ATP7A 的过表达可进一步上调谷胱甘肽代谢等相关通路,与其他耐药机制协同作用,形成多重耐药表型。ATP7A 介导的这种复杂耐药机制在卵巢癌、非小细胞肺癌等高发肿瘤中尤为突出,已成为临床上亟待解决的治疗瓶颈。

## 2.3 ATP7A 失调引发疾病

ATP7A 功能的精确调控是维持机体铜稳态的先决条件,其失调会引发一系列严重的遗传性疾病,其中最为典型的是门克斯病<sup>[23]</sup>。门克斯病是一种由 ATP7A 基因功能丧失性突变导致的 X 连锁隐性遗传病,其病理核心在于全身性的铜代谢障碍,由于 ATP7A 蛋白活性缺失,肠道对膳食铜的吸收过程受阻,同时已吸收的铜也无法被有效转运至血液循环和靶器官,从而造成严重的系统性铜缺乏,尤其是大脑和神经系统的铜供应严重不足<sup>[24]</sup>。在典型的门克斯病病例中,症状多在婴儿出生后 6~8 周内显现。患者以多系统性损害为特征,表现为体温调节异常、癫痫发作、神经元变性、CP 水平偏低、“卷曲”头发、血管扩张迂曲以及结缔组织异常等特征<sup>[25]</sup>。此类患儿生长发育严重迟滞,预后极差,多数在 3 岁前夭折<sup>[26]</sup>。因此,门克斯病的病理生理过程,从反面确证了 ATP7A 在维持组织铜稳态中的核心地位,其功能的缺失将直接导致依赖铜的关键生物学过程无法正常进行,这为理解 ATP7A 在其他铜代谢相关疾病中的复杂角色提供了重要参考。

## 3 ATP7A 介导肿瘤铜死亡的核心分子机制

铜离子水平升高与肝细胞癌、胃癌、乳腺癌及肺癌等多种恶性肿瘤的发生发展密切相关<sup>[27-30]</sup>。为满足其快速增殖与转移等高代谢需求,肿瘤组织通常表现出比健康组织更高的铜依赖性,这使得铜稳态成为潜在的肿瘤治疗靶点<sup>[6,31]</sup>。作为关键的铜转运蛋白,ATP7A 在维持细胞内铜离子稳态中发挥着不可替代的作用。近年来研究发现,ATP7A 不仅可通过介导铂类药物外排参与肿瘤耐药,还通过调控细胞内铜离子浓度参与铜死亡的分子调控机制。尽管早在 20 世纪 80 年代,Halliwell 等<sup>[32]</sup>就发现铜离子可诱导细胞死亡,但其具体机制长期未明。直至 2022 年,Tsvetkov 等<sup>[5]</sup>首次将其定义为一种新型的调节性细胞死亡方式,并命名为“铜死亡”,其本质是铜离子依赖的线粒体应激反应,机制与细胞凋亡、铁死亡、焦亡等截然不同。这一发现深刻揭示了细胞内铜浓度稳态是决定细胞命运的关键因素。在此背景下,作为铜稳态核心枢纽的 ATP7A 蛋白,其角色愈发复杂:它不仅是介导铂类化疗耐药的关键分子,更是调控胞内铜浓度、决定铜死亡易感性的关键调控因子。

### 3.1 铜离子及 ATP7A 在肿瘤铜死亡中的作用

铜离子在肿瘤进展过程中呈现出典型的“双刃剑”效应。一方面,作为多种关键代谢酶的辅因子,铜离子通过激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK)、缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )等信号通路,加速肿瘤细胞周期进程与 DNA 合成,从而驱动癌细胞异常增殖<sup>[33]</sup>。同时,铜离子通过催化芬顿反应(Fenton reaction)促进 ROS 生成、加剧基因组不稳定性及刺激血管新生,为肿瘤的生长与转移提供必要的微环境支持<sup>[27]</sup>。值得注意的是,铜是血管生成信号转导级联反应的关键节点,其超负荷状态可特异性促进血管内皮细胞的增殖及迁移,这构成肿瘤血管生成的初始步骤<sup>[34]</sup>。在低氧微环境下,铜离子还能稳定并诱导 HIF-1 $\alpha$  表达,增强肿瘤细胞对恶劣条件的适应性<sup>[35]</sup>。另一方面,当细胞内铜离子浓度持续积累并超过机体耐受阈值时,其细胞毒性效应被激活,能够特异性诱导肿瘤细胞死亡<sup>[27]</sup>。综上所述,铜离子既是肿瘤维持恶性表型所必需的微量元素,又是触发细胞死亡、限制肿瘤进展的潜在分

子开关。这一独特的浓度依赖性双重角色,为靶向铜稳态的抗肿瘤策略提供了坚实的理论基础。

ATP7A 作为核心铜转运蛋白,在肝细胞癌、食管癌、胆管癌、胰腺癌、结肠癌、胃癌、乳腺癌及口腔鳞状细胞癌等多种恶性肿瘤中均呈高表达,且在肝细胞癌、胃癌、乳腺癌和口腔鳞状细胞癌中与患者不良预后显著相关<sup>[36-39]</sup>。ATP7A 在肿瘤进展中扮演着复杂的双重角色:一方面,Shao 等<sup>[36]</sup>研究表明,ATP7A 在肝细胞癌中发挥致癌作用,其高表达与不良预后呈正相关,并能有效促进肿瘤细胞的增殖与迁移。另一方面,Sha 等<sup>[40]</sup>的研究则揭示了其潜在的治疗价值:下调 ATP7A 表达可导致铜离子在癌细胞内富集,进而激活铜死亡途径,对肿瘤细胞产生显著的细胞毒性作用,进而抑制乳腺癌细胞的增殖与迁移。这一发现凸显了 ATP7A 在调控肿瘤铜稳态与决定细胞命运中的核心枢纽地位,使其成为极具吸引力的肿瘤治疗靶点。

肿瘤中 ATP7A 高表达与铜离子累积并存的现象,揭示了肿瘤细胞对铜代谢网络的适应性重构。在此过程中,ATP7A 的功能超越了单纯的铜外排,通过动态调控铜离子的亚细胞分布,优先为促癌信号通路提供必要的铜辅因子,同时避免胞质中游离铜浓度达到毒性阈值。这种精妙的平衡策略,既利用了铜的促癌潜能,又构筑了抵御铜死亡的第一道防线。

### 3.2 铜死亡的核心执行通路

铜死亡作为一种新型调节性细胞死亡方式,其核心执行机制与线粒体代谢紧密相关。该过程通常由铜转运蛋白(如 CTR1、ATP7A 和 ATP7B)功能紊乱引发的细胞内铜稳态失衡所启动。过量的  $\text{Cu}^{2+}$  经离子载体转运至线粒体后,被铁氧还蛋白 1 (ferredoxin 1, FDX1) 还原为毒性更强的  $\text{Cu}^+$ 。在线粒体内,在 FDX1 的介导下,积累的  $\text{Cu}^+$  与三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 中的硫辛酰化蛋白发生相互作用,进而导致其异常聚集,并伴随铁硫簇蛋白 (iron-sulfur cluster protein, Fe-S protein) 的丢失。值得注意的是,硫辛酰化蛋白的异常聚集与 Fe-S 蛋白的丢失是铜死亡过程中标志性且高度相关的分子事件,二者共同构成了细胞走向死亡的病理基础<sup>[5]</sup>。此外,铜离子介导的细胞死亡还存在其他可能的途径。例如,过渡金属铜可通过催化芬顿反应产生大量 ROS。铜离子载体能够显著强化这一氧化应激过程,其形成的载体-Cu 复合物可诱导羟基自由基等氧自由基的过量蓄积,进而通过 DNA 损伤、细胞周期阻滞以及激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, P38MAPK) 及核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa\text{B}$ ) 等信号通路,最终导致细胞死亡<sup>[41-42]</sup>。见图 1。

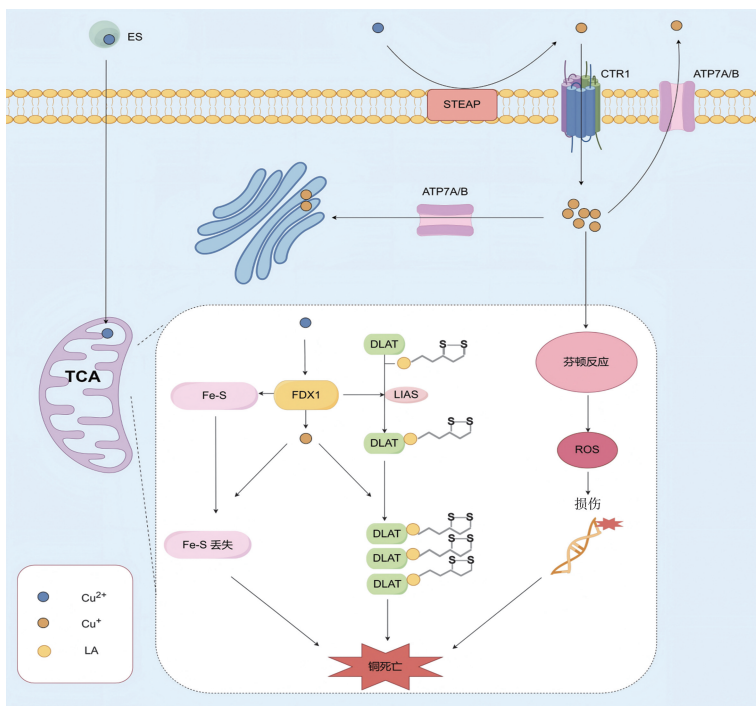


图1 铜死亡的机制图

Figure 1 The mechanism diagram of cuproptosis

注:前列腺六次跨膜上皮抗原 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate, STEAP); 硫辛酰合成酶 (lipoic acid synthetase, LIAS); 二氢硫辛酰胺乙酰转移酶 (dihydrolipoamide acetyltransferase, DLAT); 硫辛酸 (lipoic acid, LA)。

## 4 ATP7A 调控的铜死亡机制及其抗肿瘤应用前景

肿瘤细胞为满足其高代谢需求,常通过上调铜转运蛋白等机制主动富集铜离子,然而这种对铜的“成瘾性”也为靶向治疗提供了契机。目前,干预铜稳态的抗癌策略主要包括两种途径:①铜剥夺疗法,即利用铜螯合剂降低铜生物利用度<sup>[43]</sup>;②铜超载诱导的铜死亡,即通过可控的铜离子蓄积选择性诱导癌细胞死亡<sup>[44]</sup>。研究发现,ATP7A 和 ATP7B 是多种肿瘤中突变频率最高的铜死亡相关基因,其功能缺失可导致其铜外排能力下降,增强肿瘤细胞对铜死亡的敏感性<sup>[45]</sup>。因此,特异性抑制肿瘤细胞中的 ATP7A 可诱导局部铜蓄积并触发铜死亡,若与放疗、化疗等传统疗法联用,有望协同增强抗肿瘤效果。这一策略在规避全身性副作用的同时,也为克服肿瘤耐药提供了新思路。

### 4.1 铜死亡诱导策略

#### 4.1.1 铜离子载体诱导铜死亡

铜离子载体如伊利司莫(elesclomol, ES)和双硫仑(disulfiram, DSF)可通过螯合细胞外铜离子并转运至细胞质及线粒体,人为诱导铜超载,从而克服 ATP7A 的保护作用并触发铜死亡<sup>[46]</sup>。其中 ES 作为线粒体靶向性小分子,其抗肿瘤活性与诱导氧化应激及对高代谢肿瘤的选择性相关<sup>[5]</sup>。其具体机制为:ES 优先与  $\text{Cu}^{2+}$  形成 ES- $\text{Cu}^{2+}$  复合物,将铜离子转运至线粒体后,在 FDX1 介导下, $\text{Cu}^{2+}$  被还原为  $\text{Cu}^+$ ,进而诱发大量 ROS 生成和 DNA 损伤<sup>[46]</sup>。研究表明,ES 的细胞毒性完全依赖于线粒体内的铜富集,其机制还包括促进 ATP7A 蛋白的降解,从而进一步抑制铜外排并加剧线粒体铜积累<sup>[46-47]</sup>;其抗肿瘤活性呈现线粒体代谢依赖性,且对顺铂耐药细胞株的敏感性增强<sup>[48]</sup>。尽管临床研究中患者对 ES 的反应率有限,但患者对其的耐受性良好<sup>[49-51]</sup>,为制定联合用药方案研究奠定了基础。

#### 4.1.2 ATP7A 功能抑制策略

通过抑制 ATP7A 功能,破坏铜稳态是促进铜死亡的重要策略。基因干预研究发现,敲低 ATP7A 基因或利用 miR-148b-3p、miR-495 等微小核糖核酸(microRNA, miRNA)靶向抑制其表达,可增强铜死亡并抑制肿瘤进展<sup>[39,52]</sup>。为克服游离短链 RNA 稳定性差、递送效率低等问题,研究人员已开发了多种新型递送系统以提升其治疗效果,如 Zhou 等<sup>[53]</sup>构建的新型 DNA 纳米颗粒系统被成功应用于结肠

癌中靶向 ATP7A 的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 递送,并与奥沙利铂产生协同效应。此外,学术界还利用纳米技术,构建了多种功能化平台。如基于  $\text{Cu}_9\text{S}_8$  的多功能纳米平台 CAPSH、CRISPR-Cas9 纳米载体、 $\text{Cu}(\text{L}^1)_2\text{Cl}$  络合物、PDA-DTC/Cu NPs 及 CFEG 纳米平台等,通过光控释放、基因编辑或双靶点调控策略增强铜蓄积以精准调控肿瘤铜稳态,诱导铜死亡及免疫应答,并在多种肿瘤模型中展现出良好安全性<sup>[54-58]</sup>。

中药活性成分在调控 ATP7A 方面也展现出独特潜力。例如,华蟾素能够通过下调 ATP7A / ATP7B 的表达,打破肝癌细胞的铜稳态<sup>[59]</sup>;雷公藤内酯可通过抑制含铜代谢结构域蛋白 1 (copper metabolism MURR1 domain-containing protein 1, COMMD1) 的泛素化降解,间接下调 ATP7A/ATP7B,从而促进宫颈癌细胞的铜积累并诱导铜死亡<sup>[60]</sup>。

尽管上述策略在抑制 ATP7A、促进肿瘤细胞铜死亡方面已取得重要进展,并在临床前模型中展现出良好的治疗潜力,但其作用特异性不足、存在潜在脱靶风险及对正常组织可能产生的毒性效应,仍是当前研究中亟待阐明与解决的关键问题。

### 4.2 与化疗联用的增敏策略

ATP7A 介导的铂类药物外排是肿瘤耐药的重要机制。已有研究表明,在乳腺癌细胞中敲低 ATP7A 或通过 miR-148a-3p 负调控其表达,可显著增强顺铂敏感性<sup>[38]</sup>;miR-495 能够特异性结合 ATP7A mRNA 的 3'UTR 区域,在转录后水平下调其蛋白表达,从而削弱铜依赖性耐药蛋白功能,增强食管癌细胞对顺铂的敏感性<sup>[52]</sup>;而 FGF13 等因子通过上调 ATP7A 表达,促进药物外排,最终加剧肺癌、子宫内膜癌等细胞的顺铂耐药<sup>[61]</sup>。因此,靶向 ATP7A 不仅可诱导铜死亡,也为逆转铂类耐药提供了有效策略。

靶向 ATP7A 的抗肿瘤策略已形成“诱导新型死亡”与“逆转传统耐药”双路径协同的格局,分别通过铜死亡诱导与化疗增敏凸显其治疗价值。未来应进一步关注靶向特异性提升、多模式联合干预及生物标志物开发,以推动临床转化进程。

## 5 小结与展望

铜死亡作为一种新型铜依赖性细胞死亡方式,为理解铜在肿瘤发生发展中的双重角色提供了全新视角。本文系统阐述了 ATP7A 在铜稳态网络中的枢纽作用,及其在肿瘤铜代谢重编程、化疗耐药及铜

死亡调控中的关键功能。ATP7A 不仅是维持细胞内铜稳态的核心蛋白,也是调控肿瘤铜代谢适应性与细胞命运转换的关键节点。通过铜离子载体诱导铜超载、基因或药物干预抑制 ATP7A 功能,以及与化疗方案协同增敏等策略,靶向 ATP7A-铜死亡轴已在临床前模型中展现出显著的抗肿瘤前景。

然而,该领域仍面临诸多挑战:①靶向特异性与安全性是临床转化的关键瓶颈。铜作为机体必需微量元素,系统性干预铜稳态或抑制 ATP7A 可能引发脱靶效应与多器官毒性;②肿瘤异质性问题突出,不同肿瘤类型及个体间的铜代谢特征、ATP7A 表达水平及线粒体代谢依赖度存在显著差异,导致对铜死亡诱导剂的敏感性参差不齐。此外,铜死亡执行机制仍未完全阐明,尤其缺乏对肿瘤微环境如何影响铜死亡敏感性的系统性认识。

面向未来,以下研究方向值得重点关注:①深入解析铜死亡下游信号通路及调控网络,明确肿瘤代谢状态与铜死亡敏感性的内在关联,建立基于生物标志物的敏感人群筛选体系;②开发高选择性 ATP7A 抑制剂或降解剂,结合结构生物学与计算辅助设计优化药物安全性,并构建肿瘤微环境响应智能递送系统,实现药物精准释放;③推动多模态协同治疗,将铜死亡诱导策略与化疗、放疗、免疫治疗等手段有机结合,开展机制驱动的联合治疗研究;④依托多组学整合分析与类器官模型,系统评估不同肿瘤亚型对铜死亡诱导的响应特征,为精准临床转化提供依据。

综上所述,靶向 ATP7A-铜死亡轴代表了肿瘤治疗领域一个新兴且有前景的方向。通过机制探索、技术突破与临床验证的协同推进,未来有望将这一策略转化为具有实际临床应用价值的肿瘤精准治疗新手段。

## 参考文献:

[1] Lutsenko S, Roy S, Tsvetkov P. Mammalian copper homeostasis: physiological roles and molecular mechanisms [J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(1): 441-491.

[2] Wang YF, Hodgkinson V, Zhu S, et al. Advances in the understanding of mammalian copper transporters [J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(2): 129-137.

[3] Kuo MT, Chen HHW, Song IS, et al. The roles of copper transporters in cisplatin resistance [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(1): 71-83.

[4] Howell SB, Safaei R, Larson CA, et al. Copper transporters and the cellular pharmacology of the platinum-con-

taining cancer drugs [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 77(6): 887-894.

[5] 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.

[6] Shan D, Song JL, Ren YQ, et al. Copper in cancer: friend or foe? Metabolism, dysregulation, and therapeutic opportunities [J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(5): 577-607.

[7] 陈蕾洁, 刘德良, 谭玉勇. 铜死亡在肝癌中的研究进展 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(9): 1368-1376.

CHEN Leijie, LIU Deliang, TAN Yuyong. Research progress in cuproptosis in liver cancer [J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2023, 48(9): 1368-1376.

[8] Festa RA, Thiele DJ. Copper: an essential metal in biology [J]. *Curr Biol*, 2011, 21(21): R877-R883.

[9] Tsang T, Davis CI, Brady DC. Copper biology [J]. *Curr Biol*, 2021, 31(9): R421-R427.

[10] Steensholt G. On the effect of copper on cytochrome oxidase [J]. *Acta Physiol Scand*, 1947, 14(4): 335-339.

[11] Robinett NG, Peterson RL, Culotta VC. Eukaryotic copper-only superoxide dismutases (SODs): a new class of SOD enzymes and SOD-like protein domains [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(13): 4636-4643.

[12] Prigge ST, Mains RE, Eipper BA, et al. New insights into copper monooxygenases and peptide amidation: structure, mechanism and function [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2000, 57(8/9): 1236-1259.

[13] Wang HL, Poe A, Pak L, et al. An *in situ* activity assay for lysyl oxidases [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 840. doi:10.1038/s42003-021-02354-0

[14] Bielli P, Calabrese L. Structure to function relationships in ceruloplasmin: a "moonlighting" protein [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(9): 1413-1427.

[15] Samyгина VR, Sokolov AV, Bourenkov G, et al. Ceruloplasmin: macromolecular assemblies with iron-containing acute phase proteins [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67145. doi:10.1371/journal.pone.006714

[16] Prasad AS, Brewer GJ, Schoemaker EB, et al. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults [J]. *JAMA*, 1978, 240(20): 2166-2168.

[17] Hasan NM, Gupta A, Polishchuk E, et al. Molecular events initiating exit of a copper-transporting ATPase ATP7B from the trans-Golgi network [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(43): 36041-36050.

[18] Petris MJ, Mercer JF, Culvenor JG, et al. Ligand-regulated transport of the Menkes copper P-type ATPase efflux pump from the Golgi apparatus to the plasma membrane: a novel mechanism of regulated trafficking [J]. *EMBO J*, 1996, 15(22): 6084-6095.

- [19] La Fontaine S, Mercer JFB. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B; role in copper homeostasis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 463(2): 149-167.
- [20] Turnlund JR. Human whole-body copper metabolism[J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(5 Suppl): 960S-964S.
- [21] Lv PP, Man SL, Xie L, et al. Pathogenesis and therapeutic strategy in platinum resistance lung cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1): 188577. doi:10.1016/j.bbcan.2021.188577
- [22] Zhitomirsky B, Assaraf YG. Lysosomes as mediators of drug resistance in cancer[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 24: 23-33. doi:10.1016/j.drup.2015.11.004
- [23] Fodor I, Yañez-Guerra LA, Kiss B, et al. Copper-transporting ATPases throughout the animal evolution – from clinics to basal neuron-less animals [J]. *Gene*, 2023, 885: 147720. doi:10.1016/j.gene.2023.147720
- [24] Tümer Z, Møller LB. Menkes disease [J]. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18(5): 511-518.
- [25] Kim JH, Lee BH, Kim YM, et al. Novel mutations and clinical outcomes of copper-histidine therapy in Menkes disease patients [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(1): 75-81.
- [26] De Feyter S, Beyens A, Callewaert B. ATP7A-related copper transport disorders: a systematic review and definition of the clinical subtypes [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2023, 46(2): 163-173.
- [27] Wu ZX, Lv GS, Xing FX, et al. Copper in hepatocellular carcinoma: a double-edged sword with therapeutic potentials [J]. *Cancer Lett*, 2023, 571: 216348. doi:10.1016/j.canlet.2023.216348
- [28] Yan J, Zhang HL, Zhang MT, et al. The association between trace metals in both cancerous and non-cancerous tissues with the risk of liver and gastric cancer progression in Northwest China [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 242: 116011. doi:10.1016/j.jpba.2024.116011
- [29] Feng Y, Zeng JW, Ma Q, et al. Serum copper and zinc levels in breast cancer: a meta-analysis [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 62: 126629. doi:10.1016/j.jtemb.2020.126629
- [30] Wang WJ, Wang X, Luo JJ, et al. Serum copper level and the copper-to-zinc ratio could be useful in the prediction of lung cancer and its prognosis: a case-control study in Northeast China [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(10): 1908-1915.
- [31] Blockhuys S, Celauro E, Hildesjö C, et al. Defining the human copper proteome and analysis of its expression variation in cancers [J]. *Metallomics*, 2017, 9(2): 112-123.
- [32] Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease [J]. *Biochem J*, 1984, 219(1): 1-14.
- [33] Almeida da Silva D, 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. doi:10.1016/j.jinorgbio.2021.111634
- [34] Das A, Ash D, Fouda AY, et al. Cysteine oxidation of copper transporter CTR1 drives VEGFR2 signalling and angiogenesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(1): 35-50.
- [35] Martin F, Linden T, Katschinski DM, et al. Copper-dependent activation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1: implications for ceruloplasmin regulation [J]. *Blood*, 2005, 105(12): 4613-4619.
- [36] Shao K, Shen H, Chen XF, et al. Copper transporter gene ATP7A: a predictive biomarker for immunotherapy and targeted therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109518. doi:10.1016/j.intimp.2022.109518
- [37] Shi ZM, Mao ZY, Cui M, et al. ATP7A as a prognostic biomarker and potential therapeutic target in gastric cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(1): 512-527.
- [38] Yu Z, Cao WF, Ren Y, et al. ATPase copper transporter A, negatively regulated by miR-148a-3p, contributes to cisplatin resistance in breast cancer cells [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1): 57-73.
- [39] Zhang SY, Liu XY, Zhang JQ, et al. Cancer-associated fibroblasts promote oral squamous cell carcinoma progression by targeting ATP7A via exosome-mediated paracrine miR-148b-3p [J]. *Cell Signal*, 2025, 128: 111631. doi:10.1016/j.cellsig.2025.111631
- [40] Sha SN, Si LY, Wu XR, et al. Prognostic analysis of cuproptosis-related gene in triple-negative breast cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 922780. doi:10.3389/fimmu.2022.922780
- [41] Shimada K, Reznik E, Stokes ME, et al. Copper-binding small molecule induces oxidative stress and cell-cycle arrest in glioblastoma-patient-derived cells [J]. *Cell Chem Biol*, 2018, 25(5): 585-594.
- [42] Yip NC, Fombon IS, Liu P, et al. Disulfiram modulated ROS-MAPK 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.
- [43] Chan N, Willis A, Kornhauser N, et al. Influencing the tumor microenvironment: a phase II study of copper depletion using tetrathiomolybdate in patients with breast cancer at high risk for recurrence and in preclinical models of lung metastases [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(3): 666-676.
- [44] Xie JM, Yang YN, Gao YB, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 46. doi:10.1186/s12943-023-01732-y

- [45] Liu HR, Tang T. Pan-cancer genetic analysis of cuproptosis and copper metabolism-related gene set[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 952290. doi: 10.3389/fonc.2022.952290
- [46] Nagai M, Vo NH, Shin Ogawa L, et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(10): 2142-2150.
- [47] Gao W, Huang Z, Duan JF, et al. Elesclomol induces copper-dependent ferroptosis in colorectal cancer cells via degradation of ATP7A[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(12): 3527-3544.
- [48] Wangpaichitr M, Sullivan EJ, Theodoropoulos G, et al. The relationship of thioredoxin-1 and cisplatin resistance; its impact on ROS and oxidative metabolism in lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(3): 604-615.
- [49] Monk BJ, Kauderer JT, Moxley KM, et al. A phase II evaluation of elesclomol sodium and weekly paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer; an NRG oncology/gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(3): 422-427.
- [50] O'Day S, Gonzalez R, Lawson D, et al. Phase II, randomized, controlled, double-blinded trial of weekly elesclomol plus paclitaxel versus paclitaxel alone for stage IV metastatic melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32): 5452-5458.
- [51] Hedley D, Shamas-Din A, Chow S, et al. A phase I study of elesclomol sodium in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(10): 2437-2440.
- [52] Li ZH, Li SW, Wen YQ, et al. miR-495 inhibits cisplatin resistance and angiogenesis in esophageal cancer by targeting ATP7A[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20: 15330338211039127. doi:10.1177/15330338211039127
- [53] Zhou Y, Zhang Q, Wang MJ, et al. Effective delivery of siRNA-loaded nanoparticles for overcoming oxaliplatin resistance in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 827891.
- [54] Guan M, Cheng K, Xie XT, et al. Regulating copper homeostasis of tumor cells to promote cuproptosis for enhancing breast cancer immunotherapy[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 10060. doi:10.1038/s41467-024-54469-7
- [55] Wu XY, Bai ZJ, Wang H, et al. CRISPR-Cas9 gene editing strengthens cuproptosis/chemodynamic/ferroptosis synergistic cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(9): 4059-4072.
- [56] Chaudhary A, Kumar A, Ankit A, et al. Discovery of Cu(II)-dipyridophenazine complex for synergistic cuproptosis/chemodynamic therapy via disrupting the tricarboxylic acid (TCA) cycle in metastatic TNBC[J]. *Small*, 2025, 21(26): e2504554. doi:10.1002/smll.202504554
- [57] Chang J, Yin WM, Zhi H, et al. Copper deposition in polydopamine nanostructure to promote cuproptosis by catalytically inhibiting copper exporters of tumor cells for cancer immunotherapy[J]. *Small*, 2024, 20(27): e2308565. doi:10.1002/smll.202308565
- [58] Gao Y, Han RL, Guo Z, et al. Multi-pathway copper metabolisms regulation based on an engineered copper/ferrous nanoplatfor for enhanced tumor cuproptosis therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 252: 114682. doi:10.1016/j.colsurfb.2025.114682
- [59] Mandana AM, Melika AM, Parvin S. Cinobufagin treatments suppress tumor growth by enhancing the expression of cuproptosis-related genes in liver cancer[J]. *NaunynSchmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(2): 1575-1582.
- [60] Xiao YX, Yin JM, Liu P, et al. Triptolide-induced cuproptosis is a novel antitumor strategy for the treatment of cervical cancer[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 113. doi:10.1186/s11658-024-00623-4
- [61] Yu H, Wang HD, Qie AR, et al. FGF13 enhances resistance to platinum drugs by regulating hCTR1 and ATP7A via a microtubule-stabilizing effect[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(11): 4655-4668.

(编辑:郑潇)