

# 程序性细胞死亡的分子机制和其在鼻咽癌中的作用

吴敏<sup>1,2</sup>, 李正阳<sup>1,2</sup>, 孟杰<sup>2,3</sup>, 叶惠平<sup>1,2</sup>

1. 贵州医科大学附属医院 耳鼻咽喉科, 贵州 贵阳 550000

2. 贵州省人民医院 耳鼻咽喉科, 贵州 贵阳 550002

3. 遵义医科大学附属医院 耳鼻咽喉科, 贵州 遵义 563000

**摘要:** 大约有 3/4 的鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)患者确诊时已处于中晚期。放射及化学疗法是当前 NPC 的主要疗法,但部分患者的治疗效果并不理想,NPC 的分子机制尚不明确。程序性细胞死亡是由一细胞多种主动有序的死亡方式,在生命活动的平衡中发挥着至关重要的作用。近来的研究发现了程序性细胞死亡与 NPC 相关,铜死亡、铁死亡、焦亡、自噬、坏死性凋亡、细胞凋亡等多种程序性细胞死亡方式在 NPC 的不同时期发挥着重要作用。本文将概述细胞的铜死亡、铁死亡、焦亡、自噬、坏死性凋亡和细胞凋亡的分子机制和其在 NPC 发展中的作用,为探索 NPC 的发病机制和潜在的治疗靶点提供新的视角。

**关键词:** 鼻咽癌;铜死亡;铁死亡;焦亡;自噬;坏死性凋亡;细胞凋亡

**中图分类号:** R739.63

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-3770(2025)02-0152-06

**引用格式:** 吴敏,李正阳,孟杰,等. 程序性细胞死亡的分子机制和其在鼻咽癌中的作用[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2025, 39(2):152-157. WU Min, LI Zhengyang, MENG Jie, et al. Molecular mechanisms of programmed cell death and its role in nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(2):152-157.

## Molecular mechanisms of programmed cell death and its role in nasopharyngeal carcinoma

WU Min<sup>1,2</sup>, LI Zhengyang<sup>1,2</sup>, MENG Jie<sup>2,3</sup>, YE Huiping<sup>1,2</sup>

1. Department of Otolaryngology, The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, Guizhou, China

2. Department of Otolaryngology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China

3. Department of Otolaryngology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

**Abstract:** About 3/4 of patients with nasopharyngeal cancer are diagnosed at an intermediate to advanced stage. Radiation and chemotherapy are the main therapies for NPC. However, the treatment efficacy is not always ideal. The molecular mechanism of NPC remains unclear. Regulated death comprises a variety of active and orderly modes of cell death, and is vital in the balance of life activities. Recent studies have associated regulatory death with NPC. Various modalities of programmed cell death, such as cuproptosis, ferroptosis, pyroptosis, autophagy, necroptosis, and apoptosis, play important roles in different NPC stages. This article provides an overview of the molecular mechanisms of cuproptosis, ferroptosis, pyroptosis, autophagy, necroptosis, and apoptosis in cells and their roles in NPC development. The information could provide a new perspective for studies exploring the pathogenesis and potential therapeutic targets of NPC.

**Key words:** Nasopharyngeal carcinoma; Copper death; Ferroptosis; Death by scorching; Autophagy; Necroptosis; Apoptosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)发生与 EB 病毒感染、化学致癌及环境因素等相关<sup>[1-2]</sup>,据报告,2020 年全球肿瘤新发 NPC 患者 133 354 例,死亡 80 008 例<sup>[3]</sup>,5 年总生存率为 74%~89%<sup>[4]</sup>。放疗技术的不断进步及化疗策略的优化显著改善了 NPC 患者的总体生存率,但仍有超过 10% 的患者出现复发和转移<sup>[5]</sup>。由于 NPC 发病位置隐蔽,超过 70% 的患者确诊时已属中晚期<sup>[6]</sup>,4%~10% 的患者

初次诊断时就已经发生了远处转移<sup>[1]</sup>。因此,深入研究 NPC 发生发展的分子机理,寻找新的治疗靶点是当前鼻咽癌预防和治疗研究的热点。程序性细胞死亡包含细胞凋亡、坏死性凋亡、自噬、细胞焦亡、铁死亡以及铜死亡的过程,在维持正常机体稳态、抑制肿瘤细胞失控性增生等生物学过程中发挥着关键的作用<sup>[7]</sup>。研究证实<sup>[8]</sup>抗程序性细胞死亡免疫疗法在小部分复发性或转移性 NPC 患者

中具有持久的反应和更高的生存率。程序性细胞死亡或可成为 NPC 诊断、治疗的潜在靶点。本综述主要对不同程序性细胞死亡途径的分子机制进行阐述,并对这些途径在 NPC 中的研究进展进行探讨,以期为临床治疗 NPC 提供新的方向。

## 1 NPC 与程序性细胞死亡

### 1.1 NPC 与铜死亡

铜是所有生物体中不可或缺的微量元素,通常在哺乳动物细胞中维持在非常低的水平。铜细胞死亡是一种具铜依赖性、可控性的新的死亡模式,其与线粒体的呼吸关系密切<sup>[9]</sup>。是由多个细胞器、多个信号途径构成的复杂网络共同作用的过程。朱洁洁等<sup>[10]</sup>研究发现,铜离子含量超载可导致肿瘤细胞的增殖与转移。

铜死亡的抗肿瘤作用机制包括铜的泛素-蛋白酶体抑制剂抗癌抑制、铜的氧化应激抗癌、铜依赖性细胞死亡、铜的血管生成抑制剂抗癌。泛素化-蛋白酶体途径可以调控细胞周期蛋白的降解,进而影响细胞的生长与分化<sup>[11]</sup>, Zhou 等<sup>[12]</sup>证实 NPC 的癌细胞物可通过阻断泛素-蛋白酶体通路 (ubiquitin-proteasome pathway, UPP) 诱导促凋亡蛋白的表达上调,同时凋亡抑制蛋白表达上调。UPP 是铜死亡调节通路中最重要的一条通路,在 NPC 中可通过靶向 UPP 并抑制其表达,进而导致铜死亡的发生,起到明显的抗肿瘤作用<sup>[13]</sup>。双硫仑 (disulfiram, DSF) 与 Cu 共同使用可有效抗肿瘤,可能的机制是通过影响活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的水平,导致线粒体功能改变、氧化还原水平失衡,发生氧化应激反应,进而诱导细胞发生凋亡。DSF-Cu 还可通过激活 ROS/MAPK 信号通路诱导 ROS 的产生并导致 NPC 细胞凋亡<sup>[14-15]</sup>。Cu 与缺氧诱导因子的结合可降低血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 导致血管内皮细胞增殖、血管通透性相应减少,血管内皮完整性被破坏,最终导致细胞死亡。VEGF 在 NPC 淋巴结转移中发挥关键作用,转移性 NPC 患者的血清 VEGF 水平显著升高,且 VEGF 与 NPC 预后相关<sup>[16]</sup>。贝伐单抗是最早用于治疗 NPC 的抗血管生成药物之一,可选择性地与 VEGF 结合,抑制肿瘤新生血管的生成<sup>[17]</sup>。

此外,铜与铂类抗癌药物的抗性密切相关,在多种肿瘤的综合化疗过程中,铜被广泛应用于放射疗法中<sup>[18]</sup>。进一步寻找铜死亡相关的分子靶向药物,将为 NPC 的防治奠定理论和实验依据。

### 1.2 NPC 与铁死亡

铁死亡是一种有别于凋亡、坏死和自噬的新的细胞程序性死亡模式<sup>[19]</sup>。铁死亡机制与细胞内铁的氧化还原状态密切相关:进入细胞内的 Fe 被还原为 Fe<sup>2+</sup>后,Fe<sup>2+</sup>优先形成各种铁结合复合物,参与到各项生理和生化反应中去,当这些复合物含量接近饱和时,Fe<sup>2+</sup>富集将导致铁池的不稳定。Fe<sup>2+</sup>在芬顿反应中会产生大量的 ROS,这些 ROS 会引起细胞膜的过度氧化,导致细胞失去功能甚至死亡<sup>[20-21]</sup>。基于此,铁死亡的本质是铁代谢紊乱和脂质过氧化,其核心分子机制是氧化与抗氧化的动态平衡。

铁死亡与癌症等疾病的发生、发展密切相关,激活肿瘤细胞的铁死亡则可能是癌症的新的药物靶标<sup>[22]</sup>。有文献报道<sup>[23]</sup>,随着癌细胞的迅速生长,其对铁死亡的需求、吸收能力及铁死亡的敏感性也随之提高。谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是铁死亡的核心调控蛋白,敲低 GPX4 可导致铁死亡发生<sup>[24]</sup>。Koppula 等<sup>[25]</sup>的研究证实溶质载体家族 7 成员 11 可通过上调 GPX4 的表达,从而抑制 NPC 细胞的铁死亡,并促进 NPC 细胞的增殖、迁移及侵袭。Shi 等<sup>[26]</sup>研究发现 NPC 细胞中自噬相关基因 5 (autophagy related 5, ATG5) 的表达会使胞内脂质过氧化物和 Fe<sup>2+</sup>水平明显增加,并造成铁死亡,从而抑制 NPC 细胞的增殖和肿瘤生长。以上结果提示 NPC 中参与铁死亡调节的重要分子可能是其潜在的干预靶标。同时 Qiu 等<sup>[27]</sup>研究表明,Caprin2 在 NPC 细胞铁死亡耐受及转移中发挥重要作用。进一步研究表明,Caprin2 具有促 NPC 细胞转移及浸润的作用。DSF/Cu 具有良好的抗癌活性和安全性<sup>[28]</sup>,通过对 ROS/MAPK 和铁死亡途径的诱导表现出对 NPC 细胞和癌症相关成纤维细胞的抗肿瘤活性<sup>[29]</sup>。除此之外,葫芦素 B<sup>[30]</sup>和伊曲康唑<sup>[31]</sup>均在 NPC 细胞中表达出铁死亡诱导作用。因此,深入研究细胞铁死亡与 NPC 之间的联系,可为其在 NPC 诊疗中的潜在价值提供研究方向。

### 1.3 NPC 与细胞焦亡

细胞焦亡通过炎性小体介导多种 Caspase 的激活,造成包括消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 在内的多种 Gasdermin 家族成员发生剪切和多聚化,导致细胞穿孔,进而引起细胞死亡<sup>[32]</sup>。细胞焦亡机制分为经典途径和非经典途径,经典途径中炎性小体激活剪切成 Caspase-1,进而剪切 GSDMD,导致细胞膜穿孔、细胞死亡。非经典通路中,Caspase-4、5、11 激活剪切 Gasdermin D,生成含 Gasdermin D 的多肽,导致细胞膜穿孔、细胞破裂,释放内容物,引

发炎症反应。此外,炎性小体还可通过激活 Caspase-1,招募炎性细胞,放大炎症反应<sup>[33]</sup>。

细胞焦亡通过炎性小体引起肿瘤的细胞死亡。研究发现<sup>[34]</sup> NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体在 NPC 发生发展中发挥着关键作用,且高表达的 NLRP3 炎性小体与 NPC 预后密切相关,提示其可能参与了 NPC 的发生发展过程。此外,也有报道<sup>[35]</sup> 其他炎症小体抑制剂在 NPC 中的作用,NPC 细胞表面表达的 CD40 与浸润性 T 细胞 CD40L 的相互作用,强烈抑制 Fas 介导的细胞毒性,从而保护 NPC 细胞免受免疫监视。细胞焦亡除了通过炎性小体引起 NPC 细胞死亡,还通过其他的途径在 NPC 细胞的生长中起着关键作用。NPC 放疗死亡细胞中 40%~75% 细胞是焦亡细胞,放疗可触发焦孔素 E (gasdermin E, GSDME) 被内在线粒体通路 Caspase-3 切割,导致 NPC 细胞死亡<sup>[36]</sup>,因此 GSDME 的表达可以作为 NPC 预后的预测标志。有研究表明<sup>[37]</sup> BIX-01294 联合化疗药物可通过激活自噬来诱导 Bax/Caspase-3/GSDME 介导的焦亡,从而增强 NPC 的化疗敏感性。部分药物已被证实通过介导细胞焦亡来抑制 NPC 细胞的增殖,例如雷公藤内酯通过诱导 GSDME 介导的焦亡来消除 NPC 细胞<sup>[38]</sup>,紫杉醇可通过诱导细胞焦亡,其外源性激活的细胞焦亡具有强大的抗肿瘤的活性,可有效抑制肿瘤的增殖和转移<sup>[39]</sup>。

诱导癌细胞的死亡有望为癌症的临床治疗、延长病人的生存时间和改善病人的预后提供新的思路。细胞焦亡在 NPC 发生、发展及治疗中的意义有待深入研究。

#### 1.4 NPC 与自噬

细胞自噬指通过吞噬内源蛋白质或细胞器将其包裹成囊泡,然后将其运输到溶酶体中与溶酶体融合形成自噬溶酶体,通过分解其中所包裹的物质来维持自身的能量代谢和特定细胞器的功能。自噬可预防细胞受损,使细胞在营养不足的条件下能够生存,并对细胞毒性刺激做出响应。按照包裹物质和运输方式的差异,自噬可以被划分为 3 种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬,通常所说的自噬多指巨自噬,自噬实质是细胞内部的膜重排,它的发生过程大致可以分为 4 个阶段:自噬的起始、隔离膜和自噬体的形成、自噬体与溶酶体融合、自噬体的裂解<sup>[40]</sup>。

自噬通过维持肿瘤细胞微环境的稳态而对肿瘤细胞起到保护的作用。在 NPC 中,活化的 MIR106A-

5p 通过靶向 B 细胞转位基因 3 和激活自噬调节 MAPK 信号传导,充当自噬/自噬抑制因子,促进恶性表型<sup>[41]</sup>。研究发现<sup>[42]</sup> 化疗药物可损伤线粒体,促进特异性休眠多倍体肿瘤巨细胞 (polyplod giant cancer cell, PGCC) 的形成,而高数量的 PGCC 与 NPC 患者的复发时间较短和生存结局较差相关,因此 PGCC 可作为 NPC 治疗后有价值的生物标志物,为 NPC 的治疗提供新思路。相关研究发现<sup>[43]</sup> miR-197-3p 可抑制 AKT/mTOR 磷酸化活化,靶向于与内质网稳态相关的热休克蛋白 A5 (heat shock protein A5, HSPA5),抑制 HSPA5 介导的自噬从而逆转 NPC 的放疗敏感性。

Wang 等<sup>[44]</sup> 发现姜黄醇通过 AMPK/ mTOR 途径促进 NPC 的自噬,增强 NPC 细胞中姜黄醇的活性。Lin 等<sup>[45]</sup> 研究表明,辣椒素增加自噬标志物 LC3-II 和 ATG5 的水平,可通过下调 PI3K/AKT/ mTOR 通路诱导人鼻咽癌细胞自噬和凋亡。自噬的诱导剂和抑制剂是极具应用前景的抗肿瘤药物,目前常用的自噬激动剂有 Rapamycin、EBSS 等,常用的自噬抑制剂有 Chloroquine、3-MA、NH<sub>4</sub>Cl、Bafilomycin A1 等,但其受限于技术手段,不同时期 NPC 细胞内自噬水平的变化并不明确,存在诸多问题。对 NPC 细胞的自噬机制需要进行深入研究以及进行更多的临床试验,进而在 NPC 治疗方面收获新的突破。

#### 1.5 NPC 与坏死性凋亡

坏死性凋亡有别于凋亡、焦亡,其在坏死过程中产生 ROS 并随机降解 DNA,进而产生大量促炎症因子,常形成坏死小体结构。坏死性凋亡的细胞表型包括肿胀、膜破裂及染色体凝聚。坏死性凋亡释放损伤相关分子模式、炎症细胞因子和趋化因子,从而介导极端炎症反应<sup>[46]</sup>。目前对程序性细胞死亡的分子机理主要是通过 TNF 通路进行的。一般认为 TNF 可经 NF- $\kappa$ B 通路活化促炎基因,进而上调 TNF 通路表达,从而诱发炎症反应<sup>[47]</sup>。

以往的研究表明<sup>[48]</sup> 坏死性凋亡可通过活化一些重要的介导因子来促进癌症的侵袭和发展,当多种原因造成凋亡被抑制时会打破人体的生理稳态。近年研究发现<sup>[49]</sup>,坏死性凋亡不仅可以启动炎症反应,而可在机体葡萄糖减少时促癌,提示坏死性凋亡在肿瘤的发病过程中起到了关键作用。Siegmond 等<sup>[50]</sup> 研究表明,肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2) 与自噬调节和细胞死亡程序控制有关,TRAF2 可抑制 NPC 的坏死性凋亡信号通路和分子

机制。Bao 等<sup>[51]</sup>研究发现碳离子在 NPC 细胞中诱导出大量的混合谱系激酶结构区域样蛋白,同时坏死性凋亡抑制剂(Caspase-8 和 Bcl-x)在 NPC 细胞中大量减少,表明碳离子可诱导 NPC 细胞坏死性凋亡。以上研究表明 NPC 细胞的坏死性凋亡可通过调节相关因子及蛋白来抑制。此外,部分传统中药植物在 NPC 细胞坏死性凋亡中也起着重要作用,例如新地花菌素处理可诱导 RIP1 和 RIP3 触发 NPC 细胞坏死性凋亡<sup>[52]</sup>,紫草素可使坏死性相关蛋白 RIPK1、RIPK3 和混合系激酶区域样蛋白的表达增加,引起细胞的坏死性凋亡<sup>[53]</sup>。

NPC 细胞逃避坏死性凋亡被认为是导致治疗耐药性的原因。当前,以坏死性凋亡相关分子为靶点的肿瘤治疗成为研究热点,随着对坏死性凋亡机制了解的不断深入,NPC 治疗方面的很多难题有望获得新的突破。

## 1.6 NPC 与细胞凋亡

凋亡是 Kerr 等<sup>[54]</sup>在 1972 年首次提出,它是一种以多种形态学和生物化学作用为表征的、以多种形式存在的、以能量为基础的、以多种生物化学作用为特点的一种程序性的死亡方式。凋亡的细胞会发生包括大量的细胞膜泡化和核碎裂的形态学改变<sup>[55]</sup>。凋亡小体由细胞质组成,细胞质具有紧密堆积的细胞器。随后这些凋亡小体被巨噬细胞、实质细胞或肿瘤细胞吞噬,并在吞噬溶酶体内降解。细胞凋亡包括内源性的线粒体途径和外源性的死亡受体途径。内源性途径由 Bcl-2 蛋白家族的促凋亡和抗凋亡成员调节。外源性通路是由肿瘤坏死因子受体超家族成员的配体激活,可促进细胞内死亡诱导信号复合物的形成,导致 Caspase-8 和下游效应器半胱天冬酶的激活<sup>[56]</sup>。

研究表明<sup>[57]</sup>肉碱棕榈酰基转移酶 1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)水平的增加能促进 NADPH 和 ATP 的产生以克服癌细胞中的应激,靶向 CPT1A 介导的脂肪酸氧化可使 NPC 对放射治疗敏感。IRF2/CENP-N/AKT 轴可通过促进有氧糖酵解、增殖、细胞循环和抗凋亡来阻断 CENP-N 过表达对 NPC 细胞的影响<sup>[58]</sup>。咖啡酸苯乙酯可诱导 NPC 细胞凋亡、降低 Bcl-XL 表达、增加 PARP 切割和 Bax 表达<sup>[59]</sup>。研究表明<sup>[60]</sup>异甘草素可以通过上调 Bax、Caspase-3、Caspase-9 及下调 Bcl-2 促进 NPC 细胞凋亡;同时异甘草素可显著降低鼻咽癌细胞中 MMP-2 和 MMP-9 表达,并可显著降低 NPC 细胞中 MMP-2 和 MMP-9 的表达,从而显著降低 NPC 细胞的迁移、侵袭能力。以上结果显示,当前以凋亡为切

入点的 NPC 治疗大多利用内外源的凋亡通路诱导活化的凋亡因子,以达到抑制 NPC 发展的目的。

## 2 展望

NPC 的诊疗仍然面临着巨大的挑战,程序性细胞死亡是 NPC 的重要特征之一,不同的细胞类型可能出现不同的细胞死亡方式,细胞凋亡、坏死性凋亡、自噬、细胞焦亡、铁死亡以及铜死亡参与 NPC 的发生发展。对程序性细胞死亡形式的研究有助于提高临床对于 NPC 病理生理学的理解,随着对程序性细胞死亡方式不断地发现以及深入研究,细胞死亡在 NPC 中的作用亦在不断更新,这也为抗肿瘤药物的研发提供了新的线索。但这些方式尚未通过临床验证。未来的研究不仅要聚焦程序性细胞死亡在 NPC 的机制,还需要注重联合研究成果转化应用的探究,致力于研发疗效确切及不良反应较小的基于程序性细胞死亡的新型 NPC 治疗药物,改善受者预后。

## 参考文献:

- [1] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 64-80. doi:10.1016/S0140-6736(19)30956-0
- [2] Yong SK, Ha TC, Yeo MCR, et al. Associations of lifestyle and diet with the risk of nasopharyngeal carcinoma in Singapore: a case-control study[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 3. doi:10.1186/s40880-016-0174-3
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. doi:10.3322/caac.21492
- [4] Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(12): 1124-1135. doi:10.1056/NEJMoa1905287
- [5] Wong KCW, Hui EP, Lo KW, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679-695. doi:10.1038/s41571-021-00524-x
- [6] Li YJ, Ou XM, Shen CY, et al. Patterns of local failures and suggestions for reduction of clinical target volume for nasopharyngeal carcinoma patients without cervical lymph node metastasis[J]. *OncoTargets Ther*, 2018, 11: 2545-2555. doi:10.2147/ott.s158126
- [7] Moujalled D, Strasser A, Liddell JR. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2029-2044. doi:10.1038/

- s41418-021-00814-y
- [8] Xu JY, Wei XL, Ren C, et al. Association of plasma Epstein-Barr virus DNA with outcomes for patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma receiving anti-programmed cell death 1 immunotherapy[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): e220587. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0587
- [9] Yan XW, Wang N, Dong JW, et al. A cuproptosis-related lncRNAs signature for prognosis, chemotherapy, and immune checkpoint blockade therapy of low-grade glioma[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 966843. doi:10.3389/fmolb.2022.966843
- [10] 朱洁洁, 王华. 铜诱导调节性细胞死亡的作用机制与抗肿瘤治疗的研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2022, 32(4): 326-331. doi:10.13312/j.issn.1671-7783.y220122
- [11] 孙颖, 张斌. 金属配合物作为蛋白酶体抑制剂的研究进展[J]. *化学通报*, 2009, 72(6): 495-500. doi:10.14159/j.cnki.0441-3776.2009.06.004
- SUN Ying, ZHANG Bin. Progress on organic-metal complexes as proteasome inhibitor[J]. *Chemistry*, 2009, 72(6): 495-500. doi:10.14159/j.cnki.0441-3776.2009.06.004
- [12] Zhou ZJ, Zheng KF, Zhou S, et al. E3 ubiquitin ligases in nasopharyngeal carcinoma and implications for therapies[J]. *J Mol Med*, 2023, 101(12): 1543-1565. doi: 10.1007/s00109-023-02376-7
- [13] Li YQ, Chen FF, Chen J, et al. Disulfiram/copper induces antitumor activity against both nasopharyngeal cancer cells and cancer-associated fibroblasts through ROS/MAPK and ferroptosis pathways[J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 138. doi:10.3390/cancers12010138
- [14] Kim YJ, Kim JY, Lee N, et al. Disulfiram suppresses cancer stem-like properties and STAT3 signaling in triple-negative breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(4): 1069-1076. doi:10.1016/j.bbrc.2017.03.164
- [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): 1099-1108. doi: 10.1016/j.drudis.2020.04.003
- [16] Wakisaka N, Wen QH, Yoshizaki T, et al. Association of vascular endothelial growth factor expression with angiogenesis and lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 1999, 109(5): 810-814. doi:10.1097/00005537-199905000-00024
- [17] 梁勇军, 蒋虹, 金光裕. 贝伐珠单抗疗法在局部晚期及转移性鼻咽癌中的应用[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2019, 26(7): 804-807. doi:10.13455/j.cnki.cjcor.2019.07.10
- [18] da Silva DA, 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
- [19] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282. doi:10.1038/s41580-020-00324-8
- [20] Liang JY, Wang DS, Lin HC, et al. A novel ferroptosis-related gene signature for overall survival prediction in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(13): 2430-2441. doi:10.7150/ijbs.45050
- [21] Yang WS, Stockwell BR. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(3): 165-176. doi:10.1016/j.tcb.2015.10.014
- [22] Fearnhead HO, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. How do we fit ferroptosis in the family of regulated cell death?[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(12): 1991-1998. doi: 10.1038/cdd.2017.149
- [23] Gong CD, Ji QK, Wu MJ, et al. Ferroptosis in tumor immunity and therapy[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(22): 5565-5579. doi:10.1111/jcmm.17529
- [24] Angeli JPF, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(12): 1180-1191. doi:10.1038/ncb3064
- [25] Koppula P, Zhuang L, Gan BY. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(8): 599-620. doi:10.1007/s13238-020-00789-5
- [26] Shi M, Du JN, Shi JJ, et al. Ferroptosis-related gene ATG5 is a novel prognostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma and head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 1006535. doi: 10.3389/fbioe.2022.1006535
- [27] Qiu L, Zhou R, Zhou L, et al. CAPRIN2 upregulation by LINC00941 promotes nasopharyngeal carcinoma ferroptosis resistance and metastatic colonization through HMGR[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 931749. doi:10.3389/fonc.2022.931749
- [28] Gaggelli E, Kozłowski H, Valensin D, et al. Copper homeostasis and neurodegenerative disorders (Alzheimer's, prion, and Parkinson's diseases and amyotrophic lateral sclerosis)[J]. *Chem Rev*, 2006, 106(6): 1995-2044. doi:10.1021/cr040410w
- [29] Li YQ, Chen FF, Chen J, et al. Disulfiram/copper induces antitumor activity against both nasopharyngeal cancer cells and cancer-associated fibroblasts through ROS/MAPK and ferroptosis pathways[J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 138. doi:10.3390/cancers12010138

- [30] Hung CM, Chang CC, Lin CW, et al. GADD45γ induces G2/M arrest in human pharynx and nasopharyngeal carcinoma cells by cucurbitacin E [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6454. doi:10.1038/srep06454
- [31] Xu Y, Wang Q, Li XZ, et al. Itraconazole attenuates the stemness of nasopharyngeal carcinoma cells via triggering ferroptosis [J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36 (2): 257-266. doi:10.1002/tox.23031
- [32] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 128. doi:10.1038/s41392-021-00507-5
- [33] Hsu SK, Li CY, Lin IL, et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (18): 8813-8835. doi:10.7150/thno.62521
- [34] Chung IC, Chen LC, Tsang NM, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation complex regulates NLRP3 inflammasome activation and predicts patient survival in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Cell Proteom*, 2020, 19 (1): 142-154. doi:10.1074/mcp.RA119.001808
- [35] Looi CK, Hii LW, Chung FFL, et al. Roles of inflammasomes in epstein-barr virus-associated nasopharyngeal cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13 (8): 1786. doi:10.3390/cancers13081786
- [36] Di MP, Miao JJ, Pan QZ, et al. OTUD4-mediated GSDME deubiquitination enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma by inducing pyroptosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41 (1): 328. doi:10.1186/s13046-022-02533-9
- [37] Li Q, Wang M, Zhang Y, et al. BIX-01294-enhanced chemosensitivity in nasopharyngeal carcinoma depends on autophagy-induced pyroptosis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2020, 52 (10): 1131-1139. doi:10.1093/abbs/gmaa097
- [38] Wu CW, Wang SG, Lin ML, et al. Downregulation of miR-144 by triptolide enhanced p85α? PTEN complex formation causing S phase arrest of human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 137-148. doi:10.1016/j.ejphar.2019.04.052
- [39] Zheng RN, Chen KX, Zhang Y, et al. Apogossypolone induces apoptosis and autophagy in nasopharyngeal carcinoma cells in an in vitro and in vivo study [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14 (1): 751-757. doi:10.3892/ol.2017.6176
- [40] Glick D, Barth S, MacLeod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms [J]. *J Pathol*, 2010, 221 (1): 3-12. doi:10.1002/path.2697
- [41] Zhu QW, Zhang QC, Gu M, et al. MIR106A-5p upregulation suppresses autophagy and accelerates malignant phenotype in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (7): 1667-1683. doi:10.1080/15548627.2020.1781368
- [42] You B, Xia T, Gu M, et al. AMPK-mTOR-Mediated Activation of Autophagy Promotes Formation of Dormant Polyploid Giant Cancer Cells [J]. *Cancer Res*, 2022, 82 (5): 846-858. doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-2342
- [43] 郑传胜, 白薇琦, 俞吉霞, 等. MiR-29 调控自噬在鼻咽癌中的研究进展 [J]. *现代实用医学*, 2022, 34 (10): 1388-1390. doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2022.10.056
- [44] Wang J, Liu GX, Li XJ, et al. Curcumin simultaneously induces both apoptosis and autophagy in human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Phytother Res*, 2021, 35 (12): 7004-7017. doi:10.1002/ptr.7321
- [45] Lin YT, Wang HC, Hsu YC, et al. Capsaicin induces autophagy and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells by downregulating the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (7): 1343. doi:10.3390/ijms18071343
- [46] Degtarev A, Hitomi J, Germscheid M, et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4 (5): 313-321. doi:10.1038/nchembio.83
- [47] Varfolomeev E, Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease [J]. *Cytokine*, 2018, 101: 26-32. doi:10.1016/j.cyto.2016.08.035
- [48] Su Z, Yang Z, Xu Y, et al. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:48. doi:10.1186/s12943-015-0321-5
- [49] Rao Z, Zhu Y, Yang P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. *Theranostics*, 2022, 12 (9): 4310-4329. doi:10.7150/thno.71086
- [50] Siegmund D, Wagner J, Wajant H. TNF receptor associated factor 2 (TRAF2) signaling in cancer [J]. *Cancers*, 2022, 14 (16): 4055. doi:10.3390/cancers14164055
- [51] Bao CH, Sun Y, Dwarakanath B, et al. Carbon ion triggered immunogenic necroptosis of nasopharyngeal carcinoma cells involving necroptotic inhibitor BCL-X [J]. *J Cancer*, 2021, 12 (5): 1520-1530. doi:10.7150/jca.46316
- [52] Deng Q, Yu X, Xiao L, et al. Neoalbacinol induces energy depletion and multiple cell death in cancer cells by targeting PDK1-PI3-K/Akt signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4 (9): e804. doi:10.1038/cddis.2013.324
- [53] Liu TC, Sun X, Cao ZW. Shikonin-induced necroptosis in nasopharyngeal carcinoma cells via ROS overproduction and upregulation of RIPK1/RIPK3/MLKL expression [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 2605-2614. doi:10.2147/OTT.S200740