

# 铜死亡在卵巢癌中的作用机制及治疗新进展

方语嫣<sup>1</sup>, 陈星<sup>1\*</sup>, 李力<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浙江大学台州医院妇产科, 浙江 台州

<sup>2</sup>陆军医科大学附属大坪医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2026年3月13日; 录用日期: 2026年4月6日; 发布日期: 2026年4月13日

## 摘要

卵巢癌病死率位居妇科恶性肿瘤首位, 约70%患者确诊时已处于晚期, 5年生存率长期徘徊在30%~40%。铜死亡作为一种新型程序性细胞死亡方式, 其核心机制在于过量铜离子诱导的蛋白毒性应激。研究表明, 卵巢癌组织中铜离子浓度显著升高, 铜死亡相关基因(Cuproptosis-Related Genes, CRGs)表达谱发生明显改变, 且与患者预后、铂类药物耐药及肿瘤微环境重塑密切相关。基于CRGs的表达特征与生物学功能, 可将卵巢癌铜死亡调控网络归纳为三大功能模块: 铜死亡敏感性决定因子(FDX1、LIAS等)下调介导肿瘤细胞产生“铜死亡抵抗”; 铜稳态与药物外排调控因子(CTR1、ATP7A/B)构成连接铜死亡-铂耐药的关键共同靶点; 能量代谢核心枢纽(DLD、DLAT等)高表达提示肿瘤高度依赖线粒体呼吸, 进而形成代谢脆弱性。CRGs与微环境双向调控: 缺氧抑制铜死亡, 铜死亡激活抗肿瘤免疫; 驱动基因突变中, p53突变削弱铜死亡响应, BRCA突变为协同PARP抑制剂提供依据。靶向铜死亡的干预策略主要包括铜离子载体、谷胱甘肽耗竭剂、纳米递送系统等, 与传统治疗联用可发挥协同抗肿瘤效应。本文系统梳理铜死亡在卵巢癌中的调控网络, 提出CRGs功能模块划分理论, 以期为卵巢癌的精准治疗提供理论依据与新靶点。

## 关键词

卵巢癌, 铜死亡, 铜死亡相关基因, 肿瘤微环境, 靶向治疗

# The Mechanism of Cuproptosis in Ovarian Cancer and New Advances in Its Treatment

Yuyan Fang<sup>1</sup>, Xing Chen<sup>1\*</sup>, Li Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Taizhou Hospital, Zhejiang University, Taizhou Zhejiang

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing

Received: March 13, 2026; accepted: April 6, 2026; published: April 13, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 方语嫣, 陈星, 李力. 铜死亡在卵巢癌中的作用机制及治疗新进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 2682-2691. DOI: 10.12677/acm.2026.1641522

## Abstract

The case fatality rate of ovarian cancer ranks first among gynecological malignancies, with approximately 70% of patients diagnosed at an advanced stage, and the 5-year survival rate has long hovered between 30% and 40%. Cuproptosis, as a novel form of programmed cell death, is fundamentally characterized by protein toxic stress induced by excessive copper ions. Studies have shown that copper ion concentrations are significantly elevated in ovarian cancer tissues, and the expression profiles of Cuproptosis-Related Genes (CRGs) are markedly altered, closely associated with patient prognosis, platinum-based drug resistance, and tumor microenvironment remodeling. Based on the expression characteristics and biological functions of CRGs, the regulatory network of cuproptosis in ovarian cancer can be summarized into three functional modules: downregulation of cuproptosis sensitivity determinants (such as FDX1, LIAS) mediates the development of “cuproptosis resistance” in tumor cells; regulators of copper homeostasis and drug efflux (such as CTR1, ATP7A/B) constitute key common targets connecting cuproptosis and platinum resistance; and high expression of core energy metabolism hubs (such as DLD, DLAT) indicates a high dependence of tumors on mitochondrial respiration, thereby creating metabolic vulnerabilities. The bidirectional regulation between CRGs and the tumor microenvironment is characterized by hypoxia inhibiting cuproptosis, while cuproptosis activates anti-tumor immunity. Among driver gene mutations, p53 mutation attenuates cuproptosis response, and BRCA mutation provides a rationale for synergizing with PARP inhibitors. Intervention strategies targeting cuproptosis mainly include copper ionophores, glutathione depletors, and nano-delivery systems, which can exert synergistic anti-tumor effects when combined with conventional therapies. This article systematically reviews the regulatory network of cuproptosis in ovarian cancer and proposes a functional module classification theory for CRGs, aiming to provide a theoretical basis and new targets for precision therapy in ovarian cancer.

## Keywords

Ovarian Cancer, Cuproptosis, Cuproptosis-Related Genes, Tumor Microenvironment, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

卵巢癌病死率位居妇科恶性肿瘤首位。由于早期症状隐匿且不典型,约70%患者确诊时已处于晚期,5年生生存率长期徘徊在30%~40%,且经反复化疗后极易产生耐药[1]。近年来,我国卵巢癌的发病率、患病率及死亡率均呈逐年上升趋势,疾病负担增长速度远超全球平均水平[2]。2022年,Tsvetkov等首次提出铜死亡(cuproptosis)这一新型程序性细胞死亡方式,其核心机制为过量铜离子与线粒体脂酰化蛋白特异性结合,诱发蛋白毒性应激进而介导细胞死亡[3]。

值得关注的是,铜离子在肿瘤发生发展中扮演“双刃剑”角色:一方面,肿瘤细胞需要维持适宜的铜浓度以支持细胞增殖与血管生成;另一方面,铜离子过量蓄积则可触发铜死亡[4]。研究证实,卵巢癌患者血清及癌组织中铜离子浓度显著升高,且与临床分期呈正相关[5],提示铜稳态失衡在卵巢癌发生发展及恶性进展中发挥重要作用。然而,铜死亡在卵巢癌中的研究尚处于起步与快速发展阶段,诸多关键

问题亟待阐明。本文系统梳理铜死亡在卵巢癌中的关键调控网络，探讨其与肿瘤恶性行为、铂类耐药的关联，并总结靶向治疗策略及临床转化前景。

## 2. 铜死亡：核心机制与调控

### 2.1. 铜稳态的精密调控

铜是人体必需的微量元素，其稳态由“摄入 - 外排”双向调控系统精密维持。铜离子主要通过铜转运蛋白 1 (Copper Transporter 1, CTR1) 进入细胞，经铜转运 ATP 酶  $\alpha/\beta$  肽(ATPase Copper Transporting Alpha/Beta, ATP7A/B) 泵出细胞。关键的是，CTR1 同时也是铂类药物(如顺铂)进入细胞的主要通道，而 ATP7A/B 亦参与铂类药物外排，这一“共享通道”特性为解析铜代谢与铂类耐药的关联提供了分子基础[6]。

### 2.2. 铜死亡的核心分子事件

铜死亡的核心机制依赖于两条相互关联的分子路径：其一，过量  $\text{Cu}^+$  与线粒体中已发生硫辛酰化修饰的二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶(Dihydrolipoamide S-Acetyltransferase, DLAT) 特异性结合，促使其形成毒性聚集物；其二，抑制铁硫簇蛋白的合成，加剧线粒体功能障碍，最终引发蛋白毒性应激并导致细胞死亡[3]。在此过程中，铁氧化还原蛋白 1 (Ferredoxin 1, FDX1) 扮演“分子开关”角色：FDX1 可将  $\text{Cu}^{2+}$  还原为  $\text{Cu}^+$ ，并直接介导 DLAT 的脂酰化修饰。研究证实，敲除 FDX1 可完全消除蛋白质硫辛酰化修饰，从而保护细胞免受铜毒性损伤[3]。这一机制解释了为何依赖线粒体呼吸的肿瘤细胞对铜死亡更敏感——线粒体代谢活跃的细胞具有更高水平的硫辛酰化蛋白，更易受铜离子攻击[7]。

## 3. 铜死亡在卵巢癌中的“双面”角色

卵巢癌细胞及患者血清中铜离子浓度明显升高，且与临床分期呈正相关[5]。然而，肿瘤细胞在铜富集环境中仍能存活并利用铜促进恶性进展，同时逃避铜死亡。铜死亡的独特分子调控规律，使其在卵巢癌这一高度依赖线粒体代谢且铂耐药率高的肿瘤中，呈现出“促增殖”与“可诱导死亡”的双面角色，其核心调控依赖于 CRGs 的表达及功能重塑。因此，深入解析 CRGs 的功能模块，是阐明铜死亡在卵巢癌中“双面”角色的关键所在。

### 3.1. CRGs 功能模块与卵巢癌恶性进展

基于 CRGs 在卵巢癌中的表达特征和生物学功能，可将其归纳为三个相互关联的功能模块，各模块协同调控卵巢癌的恶性进展及铜死亡敏感性。

#### 3.1.1. 铜死亡敏感性决定因子：肿瘤的“铜死亡抵抗”机制

卵巢癌组织中 FDX1、硫辛酸合成酶(Lipoic Acid Synthetase, LIAS)、脂酰转移酶 1 (Lipoyltransferase 1, LIPT1)、丙酮酸脱氢酶 E1 亚基  $\alpha 1$  (Pyruvate Dehydrogenase E1 Subunit Alpha 1, PDHA1) 均呈低表达状态，且其低表达水平与患者不良预后相关[8]。这一表达模式揭示了卵巢癌逃避铜死亡的重要策略，通过下调铜死亡通路的“门户基因”，降低细胞对铜离子的敏感性。

Xu 等的研究证实，长链非编码 RNA(lncRNA)RP11-199F11.2 在高级别浆液性卵巢癌中高表达，可通过靶向下调 FDX1 表达抑制铜死亡，而敲低该 lncRNA 可恢复 FDX1 表达，激活铜死亡通路并抑制肿瘤生长[9]。PDHA1 的下调被证实与微小 RNA(miR)-21-5p 的过表达密切相关，后者在卵巢癌顺铂耐药细胞中显著上调，通过靶向结合 PDHA1 的 3'UTR 区域抑制其转录表达，从而重塑肿瘤能量代谢并降低化疗敏感性[10]。然而，LIAS、LIPT1 等基因在卵巢癌中低表达的上游调控机制尚不明确，推测可能与基因启

动子区高甲基化等表观遗传修饰有关,有待进一步研究证实。

功能实验进一步验证了这些基因在铜死亡调控中的关键作用。研究表明,在卵巢癌 OVI5E 细胞中分别敲除 FDX1、LIAS、LIPT1 或 PDHA1 均可显著抑制铜离子载体(Elesclomol-Cu)诱导的细胞死亡,证实这些基因是铜死亡通路正常运行的必需元件[11]。反之,过表达 FDX1 可有效激活 AMPK/mTOR 自噬通路,在体内外实验中显著抑制卵巢癌细胞增殖和肿瘤生长[12]。靶向 lncRNA RP11-199F11.2 恢复 FDX1 表达后,Elesclomol-Cu 治疗可使皮下移植瘤体积减少 68% [9],且未观察到明显组织学毒性。这些实验证据为靶向铜死亡治疗卵巢癌提供了坚实的理论基础。

### 3.1.2. 铜稳态与药物外排调控因子:连接“铜死亡抵抗”与“铂类耐药”的分子桥梁

卵巢癌组织中 CTR1 呈低表达,ATP7A/B 呈高表达,且二者的异常表达均与患者不良预后密切相关[13]。这一表达谱直接塑造了卵巢癌对两种应激源(铜过载和铂类药物)的抵抗能力:CTR1 低表达减少铜和顺铂摄入;ATP7A/B 高表达加速二者外排[13],形成“摄入减少、外排增加”的双重抵抗模式。

这一发现具有重要临床启示意义:铜代谢异常与铂类耐药在卵巢癌中并非相互独立的事件,而是由 CTR1、ATP7A/B 这一组分子枢纽共同调控的耦合现象。因此,靶向这一枢纽有望同时破解“铜死亡抵抗”和“铂类耐药”两大临床难题,为卵巢癌的联合治疗提供新的切入点。值得注意的是,CTR1 低表达与 ATP7A/B 高表达这一模式是否适用于所有卵巢癌亚型目前仍存争议。部分研究显示,透明细胞癌中 ATP7B 阳性率(65%)显著高于高级别浆液性癌(37.5%),提示铜死亡调控可能存在组织学异质性[14]。此外,复发卵巢癌组织中 ATP7A/B 表达显著上调,而 CTR1 表达无显著变化[15],表明这一模式还随疾病阶段和治疗压力动态演变。遗传多态性分析进一步揭示,CTR1 rs10981694 与卡铂耐药相关,ATP7A rs2227291 与顺铂敏感性相关[16],提示即使是同一亚型内部,也存在基于基因型差异的异质性特征。这些发现提示,基于 CRGs 的精准治疗策略需综合考虑组织学亚型、疾病阶段及个体遗传背景。

### 3.1.3. 能量代谢核心枢纽:肿瘤的“代谢脆弱性”

卵巢癌组织中二氢硫辛酰胺脱氢酶(Dihydrolipoamide Dehydrogenase, DLD)、二氢硫辛酰胺 S-乙酰转酰酶(Dihydrolipoamide S-Acetyltransferase, DLAT)均呈高表达状态,且二者的高表达水平与患者不良预后密切相关[17]。这些基因均参与三羧酸循环及线粒体能量代谢过程,其高表达反映了卵巢癌对线粒体氧化磷酸化的依赖性。其中,DLD 增强线粒体氧化磷酸化水平,为高级别浆液性卵巢癌细胞的生长及耐药性产生提供能量支持[18];DLAT 通过 JAK2/STAT5A/SREBP1 通路促进脂肪酸合成,推动肿瘤细胞的增殖与迁移[19]。正是这种对线粒体代谢的高度依赖,使卵巢癌对铜死亡具有“先天敏感性”——线粒体呼吸活跃的细胞具有更高水平的硫辛酰化蛋白,为铜离子攻击提供了更多靶点,这一特征构成了卵巢癌独特的“代谢脆弱性” [7]。

功能实验进一步证实了 DLAT 在铜死亡调控中的核心地位。Tsvetkov 等通过 CRISPR 筛选发现,DLAT 是保护细胞免受铜毒性损伤的关键基因之一,敲除 DLAT 可使细胞对铜离子载体完全抵抗[3]。其具体机制在于,过量 Cu<sup>+</sup>直接靶向线粒体中已发生硫辛酰化修饰的 DLAT 蛋白,促使其寡聚化形成毒性聚集物,最终引发蛋白毒性应激并诱导细胞死亡[3]。Yang 等最新研究揭示,缺氧条件下缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (Hypoxia-Inducible Factor 1- $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )通过激活 PDK1/3 激酶,使其磷酸化并灭活 PDH 复合物,导致 DLAT 的表达水平及其硫辛酰化修饰水平显著下调,从而使肿瘤细胞获得铜死亡抵抗能力;而敲低 HIF-1 $\alpha$  可恢复 DLAT 表达,逆转这一抵抗表型[20]。在卵巢癌干细胞中,Anisomycin 处理可通过抑制 YY1 转录因子的活性,显著降低 DLAT 和 DLD 的表达水平,进而有效诱导卵巢癌干细胞发生铜死亡[21]。这些实验证据共同表明,DLAT、DLD 等高表达的线粒体代谢酶不仅是卵巢癌依赖氧化磷酸化的分子标志,

更是决定铜死亡敏感性的核心执行者，构成了卵巢癌独特的“代谢脆弱性”。

### 3.2. CRGs 重塑肿瘤微环境

CRGs 在卵巢癌肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)免疫调控中发挥关键作用。FDX1 高表达可提升 CD8<sup>+</sup>T 细胞、M1 型巨噬细胞浸润，抑制肿瘤免疫逃逸并改善预后[22]。LIPT1 高表达能增加活化 T 细胞与树突状细胞浸润，同时上调 PD-L1、CTLA-4 [23]，提示存在代偿性免疫抑制。与之相反，ATP7A 高表达虽伴随免疫细胞高浸润，但 T 细胞功能受损，免疫逃逸增强[24]，暗示铜外排介导的铜死亡抵抗，可能通过扰乱局部铜稳态，在经典 ICD 通路之外叠加了对免疫细胞功能的直接抑制。

TME 与 CRGs 之间存在双向调控关系。一方面，TME 缺氧微环境可通过 HIF-1 $\alpha$  信号轴调控 CRGs 表达。Yang 等证实，缺氧时 HIF-1 $\alpha$  通过双轴机制介导铜死亡抵抗：一是上调 PDK1/3 激酶诱导 DLAT 蛋白磷酸化及泛素化降解，降低脂酰化蛋白水平；二是促进金属硫蛋白合成，螯合游离铜离子并阻断其进入线粒体[20]。空间转录组测序印证了该机制，肿瘤缺氧区域与铜死亡敏感区域呈显著负相关，且 HIF-1 $\alpha$  抑制剂可恢复铜死亡敏感性，与铜离子载体联用时可在体内显著抑制肿瘤生长[20]。

另一方面，CRGs 可通过调控铜死亡强度反向重塑 TME 免疫状态。铜死亡可激活免疫原性细胞死亡(Immunogenic Cell Death, ICD)，死亡细胞释放 HMGB1、ATP 及钙网蛋白等损伤相关分子模式(Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs)，促进树突状细胞成熟及 CD8<sup>+</sup>T 细胞招募激活[25]。研究表明，铜离子载体(如双硫仑-铜复合物)可促进 M1 型巨噬细胞极化，激活抗肿瘤免疫[26]，同时上调 PD-L1 表达[27]，提示铜死亡触发的免疫激活可诱导代偿性免疫检查点上调，该过程可能与肿瘤细胞应激响应及免疫细胞(如活化 T 细胞)分泌的 IFN- $\gamma$  等细胞因子相关。

综上，FDX1 高表达组织中 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润增加、以及 LIPT1 高表达组织中 PD-L1/CTLA-4 表达上调等现象[22][23]，可通过 ICD 核心双路径模型阐释：CRGs 高表达引发的铜死亡在释放 DAMPs 激活适应性免疫的同时，亦通过浸润免疫细胞(如活化的 T 细胞)分泌的 IFN- $\gamma$  等细胞因子，反馈性上调肿瘤细胞 PD-L1 表达，形成负反馈调节。尽管目前尚缺乏 FDX1 招募 T 细胞的直接证据，但基于经典 ICD 信号通路框架，这一因果链为当前解释 CRGs 表达与 TME 免疫特征关联提供了一个完整且自洽的理论框架。缺氧-HIF-1 $\alpha$ -DLAT 轴与铜死亡-ICD-免疫激活轴构成双向环路，为 HIF-1 $\alpha$  抑制剂、铜死亡诱导剂与免疫检查点抑制剂联合应用提供了理论依据。

### 3.3. 卵巢癌关键驱动基因突变与铜死亡的交互作用

卵巢癌的发生发展高度依赖 p53、BRCA1/2 等核心驱动基因突变，这些突变不仅塑造了卵巢癌的生物行为，还可通过调控代谢重编程、氧化应激应答及 DNA 损伤修复等通路，调控 CRGs 表达，进而影响肿瘤细胞对铜死亡的敏感性[28]。p53 突变是高级别浆液性卵巢癌中突变率最高的基因，突变率达 96% 以上[29]。野生型 p53 可通过抑制糖酵解、促进线粒体氧化磷酸化维持细胞稳态；而 p53 突变会导致其功能丧失，增加肿瘤细胞对糖酵解的依赖[30]，而铜死亡的发生高度依赖线粒体呼吸链中脂酰化蛋白的存在。研究指出，p53 突变可能通过上调金属硫蛋白表达，增强 GSH 合成，增强铜螯合能力，降低铜死亡敏感性[30]，提示 p53 突变可能成为铜死亡靶向治疗的疗效预测标志物。但 p53 是否直接调控铜死亡核心基因(如 FDX1、LIAS)的表达，目前尚未见相关报道。

BRCA1/2 突变导致的同源重组修复缺陷(HRD)是卵巢癌的核心遗传特征之一，约 20%~25%的高级别浆液性卵巢癌携带 BRCA1/2 胚系或体细胞突变[31]。BRCA1/2 可通过同源重组修复(Homologous Recombination Deficiency, HRD)通路维持基因组稳定，其功能缺失会导致 DNA 损伤修复缺陷，使肿瘤细胞对铂类药物及 PARP 抑制剂高度敏感[32]。现有研究提示，BRCA1/2 缺陷导致的 HRD 缺陷可持续激活

ATM/ATR 激酶信号轴, 可能通过磷酸化修饰 FDX1、LIPT1 等铜死亡关键调控蛋白, 参与铜死亡通路的调控, 二者存在潜在双向交互作用[33]; 此外, BRCA 缺陷还可因持续性 DNA 损伤激活 PARP1, 过度消耗 NAD<sup>+</sup>进而影响线粒体呼吸链功能, 可能降低肿瘤细胞对铜死亡的敏感性[34][35]。研究表明, 铜离子载体通过抑制 ATR 通路, 可在 BRCA 功能正常的卵巢癌细胞中增敏 PARP 抑制剂[36]。该机制提示, 在固有修复缺陷的 HRD 肿瘤中联合使用铜死亡诱导剂与 PARP 抑制剂, 可形成“双重打击”效应, 因此这一组合有望成为 HRD 卵巢癌的精准确治疗新策略。然而, BRCA1/2 突变是否直接影响 CRGs 的表达或功能, 目前尚缺乏直接实验证据。

综上, 卵巢癌关键驱动基因突变(p53、BRCA1/2)可通过 DNA 损伤应答、代谢重编程等通路, 调控肿瘤细胞对铜死亡的敏感性: TP53 突变可能削弱肿瘤细胞的铜死亡响应, 而 BRCA 突变则可能增强铜死亡与 PARP 抑制剂的协同致死效应, 这可为铜离子靶向治疗提供患者分层依据。目前该领域研究仍处于起步阶段, 深入阐明驱动基因突变与铜死亡调控网络的交互作用, 开发基于患者分型的精准铜死亡诱导方案, 探索铜死亡诱导剂与 PARP 抑制剂、免疫检查点抑制剂的联合应用潜力, 将为卵巢癌个体化治疗提供新方向。

## 4. 靶向铜死亡: 治疗策略与进展

基于铜在卵巢癌中的“双刃剑”特性, 目前针对卵巢癌的铜死亡靶向治疗策略可分为直接诱导、间接调控和联合治疗三大方向, 为卵巢癌的精准确治疗提供了多元思路。

### 4.1. 直接诱导: 提升瘤内铜浓度与铜死亡敏感性

#### 4.1.1. 铜离子载体

铜离子载体通过介导铜离子跨膜转运提升胞内铜浓度, 代表药物包括双硫仑(Disulfiram, DSF)和伊利司莫(Elesclomol, ES)。DSF 与 Cu<sup>2+</sup>形成络合物 Cu-ET, 通过抑制蛋白酶体活性、促进 ROS 积累等多途径发挥抗肿瘤活性[37]; ES 则可特异性结合 FDX1, 促进硫辛酸化蛋白寡聚化, 进而特异性诱导肿瘤细胞发生铜死亡[38]。研究证实, 铜离子载体与顺铂联合应用, 可显著逆转卵巢癌细胞系及小鼠肿瘤模型的化疗耐药表型[39]。

#### 4.1.2. GSH 消耗

谷胱甘肽(GSH)可通过螯合 Cu<sup>+</sup>、上调 ATP7A 等多重机制拮抗铜死亡的发生[40]。因此, 耗竭细胞内 GSH(如采用丁硫氨酸亚砷胺(BSO)抑制 GSH 合成), 可有效升高胞内铜离子浓度, 从而诱导肿瘤细胞铜死亡。在 GSH 高表达的卵巢癌肿瘤细胞中, ES 与 BSO 联合处理可将细胞杀伤率从不足 30%提升至 60% [41], 显著增强铜死亡诱导效果。

#### 4.1.3. 基因调控与代谢重编程

靶向 lncRNA RP11-199F11.2 以恢复 FDX1 的表达水平, 可有效激活铜死亡通路, 抑制卵巢癌细胞生长[9]。缺氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  则可通过下调 DLAT 表达、促进金属硫蛋白蓄积等途径, 抑制铜死亡进程, 帮助肿瘤细胞获得铜死亡抵抗能力[20]。此外, 抑制肿瘤细胞糖酵解过程, 可迫使细胞转向线粒体氧化磷酸化代谢, 增加铜离子与脂酰化酶的结合概率, 进而提升肿瘤细胞对铜死亡的敏感性[42]。

### 4.2. 间接调控: 铜螯合剂与抗血管生成

铜螯合剂通过降低体内铜离子含量, 间接抑制肿瘤血管生成, 从而发挥抗肿瘤作用。四硫钼酸盐(Tetrathiomolybdate, TM)是常用的铜螯合剂, 其可与铜离子结合形成不溶性团簇, 促进体内铜耗竭, 进而影响 HIF-1 $\alpha$  的稳定性, 减少血管内皮生长因子(VEGF)的产生[43]。值得注意的是, 铜螯合剂与铜离子载

体策略的逻辑对立, 恰恰反映了铜在肿瘤中的复杂作用——临床治疗中究竟选择“补铜”还是“除铜”, 可能取决于肿瘤组织学类型、疾病分期及肿瘤微环境状态, 这一争议仍有待更多研究厘清。

### 4.3. 协同增效：联合治疗策略

#### 4.3.1. 基于纳米技术的联合递送

纳米递送系统可借助仿生靶向作用富集于肿瘤部位, 有效提升药物递送效率和治疗效果, 降低脱靶毒性。Liu 等构建的 CuX-P 仿生递送系统, 采用 PD-1 过表达的 T 细胞膜包裹 DSF/Cu<sup>2+</sup>复合物, 可同时实现免疫检查点阻断与铜死亡诱导, 发挥协同抗肿瘤作用[44]。

#### 4.3.2. 铜死亡联合传统疗法

化疗与铜死亡诱导剂联合应用, 可通过抑制 ATP7A/B 表达, 与化疗药物诱导的 DNA 损伤协同作用, 逆转卵巢癌化疗耐药。例如, ZCA-LDH@DSF 纳米系统可在酸性肿瘤微环境中释放 Zn<sup>2+</sup>和 Cu<sup>2+</sup>, 其中 Zn<sup>2+</sup>可抑制 ATP7A/B 表达以减少铜离子外排, 促进胞内铜离子积累, 而 Cu<sup>2+</sup>可诱导 DNA 损伤和铜死亡, 二者协同作用显著增强抗肿瘤效果并逆转耐药[45]。放疗产生的 ROS 可与铜依赖的 Fenton 反应协同, 放大 DNA 损伤效应, 提升放疗敏感性[46]。此外, 铜死亡联合免疫治疗具有更广阔的应用前景: 铜死亡引发的内质网应激可促进损伤相关分子模式(DAMPs)释放, 有效激活 T 细胞免疫应答, 联合 PD-L1 抑制剂可进一步增强抗肿瘤免疫效应[47]。

## 5. 总结与展望

本文系统梳理了铜死亡在卵巢癌中的调控网络, 归纳为三个核心功能模块: 第一, 卵巢癌通过下调 FDX1 等实现“铜死亡抵抗”, 同时通过 CTR1/ATP7A/B 建立“铜死亡-铂耐药”共同靶点; 第二, 卵巢癌对线粒体呼吸的依赖构成“代谢脆弱性”, 为铜死亡靶向治疗提供依据; 第三, CRGs 与 TME 双向调控, 为联合免疫治疗奠定基础。

然而, 铜死亡研究仍处于起步阶段。机制层面, 铜死亡与其他细胞死亡方式的交互、与肿瘤干细胞的关系尚待阐明; p53、BRCA1/2 等驱动基因突变是否直接调控铜死亡核心基因的表达, 仍需进一步鉴定。转化层面, 铜离子载体毒性、药代动力学缺陷限制临床应用; 基于 CRGs 的分子分型能否筛选获益人群, 需前瞻性研究验证。

未来研究可聚焦: 深化机制, 运用单细胞测序解析铜死亡时空调控规律; 精准干预, 开发低毒、高靶向的新型铜死亡诱导剂(如纳米递送系统), 探索其与缺氧抑制剂、PARP 抑制剂、免疫检查点抑制剂的联合应用方案; 临床转化, 加快新型纳米药物临床试验, 建立基于 CRGs 的预后预测模型, 实现精准治疗。

## 参考文献

- [1] Berghuis, A.Y., Pijnenborg, J.F.A., Boltje, T.J. and Pijnenborg, J.M.A. (2021) Sialic Acids in Gynecological Cancer Development and Progression: Impact on Diagnosis and Treatment. *International Journal of Cancer*, **150**, 678-687. <https://doi.org/10.1002/ijc.33866>
- [2] Tan, N., Wu, Y., Li, B. and Chen, W. (2024) Burden of Female Breast and Five Gynecological Cancers in China and Worldwide. *Chinese Medical Journal*, **137**, 2190-2201. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003293>
- [3] Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., Dreishpoon, M., Verma, A., Abdusamad, M., et al. (2022) Copper Induces Cell Death by Targeting Lipoylated TCA Cycle Proteins. *Science*, **375**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>
- [4] Lu, K., Wijaya, C.S., Yao, Q., Jin, H. and Feng, L. (2025) Cuproplasia and Cuproptosis, Two Sides of the Coin. *Cancer Communications*, **45**, 505-524. <https://doi.org/10.1002/cac2.70001>
- [5] Boaru, D.L., Leon-Oliva, D.D., Castro-Martinez, P.D., Garcia-Montero, C., Fraile-Martinez, O., Garcia-González, B., et al. (2025) Cuproptosis: Current Insights into Its Multifaceted Role in Disease, Cancer, and Translational/Therapeutic Opportunities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **190**, Article ID: 118422. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118422>

- [6] Niu, L., Su, W., Ju, L., Xiang, J., Yang, Z. and Yao, B. (2026) Innovative Cross-Intervention: Copper Ions and Metabolic Pathways in Cancer Therapy. *Cancer Biology & Medicine*, **23**, 30-41. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2025.0198>
- [7] Lin, C., Chin, Y., Zhou, M., Sobol, R.W., Hung, M. and Tan, M. (2024) Protein Lipoylation: Mitochondria, Cuproptosis, and Beyond. *Trends in Biochemical Sciences*, **49**, 729-744. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2024.04.002>
- [8] Zhou, C., Li, C., Zheng, Y. and Huang, X. (2022) Regulation, Genomics, and Clinical Characteristics of Cuproptosis Regulators in Pan-Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 934076. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.934076>
- [9] Xu, S., Wang, L., Wu, Y., Xia, Y., Wang, L., Yu, X., et al. (2025) LncRNA RP11-199F11.2 Promotes High-Grade Serous Ovarian Cancer Cell Proliferation by Regulating Cuproptosis through FDX1. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 45246. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-29080-5>
- [10] Zhuang, L., Zhang, B., Liu, X., Lin, L., Wang, L., Hong, Z., et al. (2021) Exosomal miR-21-5p Derived from Cisplatin-Resistant SKOV3 Ovarian Cancer Cells Promotes Glycolysis and Inhibits Chemosensitivity of Its Progenitor SKOV3 Cells by Targeting PDHA1. *Cell Biology International*, **45**, 2140-2149. <https://doi.org/10.1002/cbin.11671>
- [11] Wu, Y., Zhang, W., Jiang, S., Liu, S., Su, J. and Sun, L. (2025) LRPPRC-Driven Oxidative Phosphorylation Is Associated with Elesclomol-Induced Cuproptosis in Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **27**, Article No. 451. <https://doi.org/10.3390/ijms27010451>
- [12] Liu, C., Wang, S., Zhao, J., Qiu, H. and Du, H. (2025) Modulating Ovarian Cancer Progression through FDX1-Driven Autophagy. *NPJ Precision Oncology*, **9**, Article No. 230. <https://doi.org/10.1038/s41698-025-00994-7>
- [13] Xue, Q., Kang, R., Klionsky, D.J., Tang, D., Liu, J. and Chen, X. (2023) Copper Metabolism in Cell Death and Autophagy. *Autophagy*, **19**, 2175-2195. <https://doi.org/10.1080/15548627.2023.2200554>
- [14] Le Saux, O., McNeish, I., D'Incalci, M., Narducci, F. and Ray-Coquard, I. (2025) Controversies in the Management of Serous Tubal Intra-Epithelial Carcinoma Lesions of the Fallopian Tube. *International Journal of Gynecological Cancer*, **35**, Article ID: 101667. <https://doi.org/10.1016/j.ijgc.2025.101667>
- [15] Arcieri, M., Andreetta, C., Tius, V., Zapelloni, G., Titone, F., Restaino, S., et al. (2025) Molecular Biology as a Driver in Therapeutic Choices for Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **35**, Article ID: 101874. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2024-005700>
- [16] Li, T., Peng, J., Zeng, F., Zhang, K., Liu, J., Li, X., et al. (2017) Association between Polymorphisms in CTR1, CTR2, ATP7A, and ATP7B and Platinum Resistance in Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **55**, 774-780. <https://doi.org/10.5414/cp202907>
- [17] Yu, P., Shang, C., Liu, Z., Li, Y., He, T., Xue, Y., et al. (2025) High Co-Expression of GPAT4 and SLC7A11 as a Predictor of Platinum Resistance and Poor Prognosis in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Biomedicines*, **13**, Article No. 1664. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13071664>
- [18] Koc, Z.C., Sollars, V.E., Bou Zgheib, N., Rankin, G.O. and Koc, E.C. (2023) Evaluation of Mitochondrial Biogenesis and ROS Generation in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1129352. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1129352>
- [19] Wang, H., Luo, S., Yin, Y., Liu, Y., Sun, X., Qiu, L., et al. (2025) DLAT Is Involved in Ovarian Cancer Progression by Modulating Lipid Metabolism through the JAK2/STAT5A/SREBP1 Signaling Pathway. *Cancer Cell International*, **25**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03656-7>
- [20] Yang, Z., Su, W., Wei, X., Pan, Y., Xing, M., Niu, L., et al. (2025) Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  Drives Cancer Resistance to Cuproptosis. *Cancer Cell*, **43**, 937-954.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.02.015>
- [21] Nie, X., Chen, H., Xiong, Y., Chen, J. and Liu, T. (2022) Anisomycin Has a Potential Toxicity of Promoting Cuproptosis in Human Ovarian Cancer Stem Cells by Attenuating YY1/Lipoic Acid Pathway Activation. *Journal of Cancer*, **13**, 3503-3514. <https://doi.org/10.7150/jca.77445>
- [22] Lu, H., Liang, J., He, X., Ye, H., Ruan, C., Shao, H., et al. (2023) A Novel Oncogenic Role of FDX1 in Human Melanoma Related to PD-L1 Immune Checkpoint. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 9182. <https://doi.org/10.3390/ijms24119182>
- [23] Liu, Y., Luo, G., Yan, Y. and Peng, J. (2022) A Pan-Cancer Analysis of Copper Homeostasis-Related Gene Lipoyltransferase 1: Its Potential Biological Functions and Prognosis Values. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 1038174. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1038174>
- [24] Li, S., Weng, J., Xiao, C., Lu, J., Cao, W., Song, F., et al. (2023) Cuproptosis-Related Molecular Patterns and Gene (ATP7A) in Hepatocellular Carcinoma and Their Relationships with Tumor Immune Microenvironment and Clinical Features. *Cancer Reports*, **6**, e1904. <https://doi.org/10.1002/cmr2.1904>
- [25] Zhang, R., Li, Y., Fu, H., Zhao, C., Li, X., Wang, Y., et al. (2025) Nanomedicine Strategies for Cuproptosis: Metabolic Reprogramming and Tumor Immunotherapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **15**, 4582-4613. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.07.007>

- [26] Hou, X., Zhou, T., Wang, Q., Chen, P., Zhang, M., Wu, L., *et al.* (2024) Role of Cuproptosis in Mediating the Severity of Experimental Malaria-Associated Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Parasites & Vectors*, **17**, Article No. 433. <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06520-1>
- [27] Liao, K. and Watt, K.D. (2022) Mathematical Modeling for the Combination Treatment of IFN- $\gamma$  and Anti-PD-1 in Cancer Immunotherapy. *Mathematical Biosciences*, **353**, Article ID: 108911. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2022.108911>
- [28] Cancer Genome Atlas Research Network (2011) Integrated Genomic Analyses of Ovarian Carcinoma. *Nature*, **474**, 609-615. <https://doi.org/10.1038/nature10166>
- [29] Wallis, B., Bowman, K.R., Lu, P. and Lim, C.S. (2023) The Challenges and Prospects of p53-Based Therapies in Ovarian Cancer. *Biomolecules*, **13**, Article No. 159. <https://doi.org/10.3390/biom13010159>
- [30] Xiong, C., Ling, H., Hao, Q. and Zhou, X. (2023) Cuproptosis: p53-Regulated Metabolic Cell Death? *Cell Death & Differentiation*, **30**, 876-884. <https://doi.org/10.1038/s41418-023-01125-0>
- [31] Nguyen-Phan, D.H., Dang, T., Dang, A.N., Huynh, L.T.H., Nguyen, P.T.B., Tran, V.Q., *et al.* (2025) Tumor-Infiltrating Lymphocytes Are the Key Determinants of Pathological Features Associated with Pathogenic BRCA Variants in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1555883. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1555883>
- [32] Lord, C.J. and Ashworth, A. (2017) PARP Inhibitors: Synthetic Lethality in the Clinic. *Science*, **355**, 1152-1158. <https://doi.org/10.1126/science.aam7344>
- [33] Jing, Z., Huang, W., Mei, J., Bhushan, S., Wu, X., Yan, C., *et al.* (2025) Advances in Novel Cell Death Mechanisms in Breast Cancer: Intersecting Perspectives on Ferroptosis, Cuproptosis, Disulfidptosis, and Pyroptosis. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02445-0>
- [34] Faraoni, I. and Graziani, G. (2018) Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers*, **10**, Article No. 487. <https://doi.org/10.3390/cancers10120487>
- [35] Fernandes, P., Miotto, B., Saint-Ruf, C., Said, M., Barra, V., Nähse, V., *et al.* (2021) FANCD2 Modulates the Mitochondrial Stress Response to Prevent Common Fragile Site Instability. *Communications Biology*, **4**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01647-8>
- [36] Nan, Y., Wang, K., Hu, M., Luo, Q., Wu, X., Yu, X., *et al.* (2026) Targeting De Novo Pyrimidine Synthesis Confers Vulnerability to Copper-Mediated ATR Inactivation in PARP Inhibitor-Resistant Ovarian Cancer. *Nature Communications*, **17**, Article No. 3142. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-70001-5>
- [37] Kannappan, V., Ali, M., Small, B., Rajendran, G., Elzhenni, S., Taj, H., *et al.* (2021) Recent Advances in Repurposing Disulfiram and Disulfiram Derivatives as Copper-Dependent Anticancer Agents. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 741316. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.741316>
- [38] Fang, Y., Zhang, S., Leng, C., Lv, J., Zhao, S., Sun, X., *et al.* (2026) Punicalagin Targets FDX1 to Induce Cuproptosis for the Treatment of Gastric Cancer. *IUBMB Life*, **78**, e70088. <https://doi.org/10.1002/iub.70088>
- [39] Wang, Y., Chen, Y., Zhang, J., Yang, Y., Fleishman, J.S., Wang, Y., *et al.* (2024) Cuproptosis: A Novel Therapeutic Target for Overcoming Cancer Drug Resistance. *Drug Resistance Updates*, **72**, Article ID: 101018. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2023.101018>
- [40] Liang, X., Fang, S., Xin, Y., Lei, J., Wang, W., Wei, Y., *et al.* (2025) Cascade-Targeting Copper Homeostasis Nano-Regulators for Mild-Photothermal Boosted Cuproptosis/Ferroptosis Mediated Breast Cancer Therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 651. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03722-2>
- [41] Luo, Y., Yan, P., Li, X., Hou, J., Wang, Y. and Zhou, S. (2021) pH-Sensitive Polymeric Vesicles for GOx/BSO Delivery and Synergetic Starvation-Ferroptosis Therapy of Tumor. *Biomacromolecules*, **22**, 4383-4394. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00960>
- [42] Kim, K., Lee, J., Park, O.K., Lee, H., Jang, T., Kim, J., *et al.* (2025) Enhanced Cuproptosis via Metabolic Reprogramming Using Copper-Delivering Co-N-C Single-Atom Nanozyme. *ACS Nano*, **19**, 21969-21982. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5c00012>
- [43] Zeng, N., Wang, Y., Wan, Y., Wang, H. and Li, N. (2023) The Antitumor Impact of Combining Hepatic Artery Ligation with Copper Chelators for Liver Cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, **17**, Article No. 11795549231204612. <https://doi.org/10.1177/11795549231204612>
- [44] Liu, T., Zhou, Z., Zhang, M., Lang, P., Li, J., Liu, Z., *et al.* (2023) Cuproptosis-Immunotherapy Using PD-1 Overexpressing T Cell Membrane-Coated Nanosheets Efficiently Treats Tumor. *Journal of Controlled Release*, **362**, 502-512. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.08.055>
- [45] Huang, Y., Wang, L., Wu, J., Cui, X., Yang, Y., Pei, Z., *et al.* (2026) A Powerful Agonist for Metal Ion Interference Therapy: Multiple Programs of Cell Death to Amplify Tumor Metalloimmunotherapy. *Biomaterials*, **328**, Article ID: 123888. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123888>

- 
- [46] Saini, S. and Gurung, P. (2024) A Comprehensive Review of Sensors of Radiation-Induced Damage, Radiation-Induced Proximal Events, and Cell Death. *Immunological Reviews*, **329**, e13409. <https://doi.org/10.1111/imr.13409>
- [47] Li, J., Zhang, G., Sun, Z., Jiang, M., Jia, G., Liu, H., *et al.* (2025) Immunogenic Cuproptosis in Cancer Immunotherapy via an *in Situ* Cuproptosis-Inducing System. *Biomaterials*, **319**, Article ID: 123201. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123201>