

DOI: 10.13376/j.cbls/2022059

文章编号: 1004-0374(2022)05-0506-11

微量元素与肺癌研究进展

詹明杰¹, 朱波^{1*}, 华旭², 华子春^{1,2*}

(1 中国药科大学生物药物学院, 南京 211198; 2 常州南京大学高新技术研究院, 常州 213164)

摘要: 近年来, 微量元素对肺癌发生、发展及预后的影响被逐步发现。肺癌细胞铁摄取增加、外排减少, 胞内积累的铁可通过触发 p53 降解、激活 CDK1/GP130/STAT3 通路、提高肺癌细胞干性、参与铁硫簇的合成等途径促进肺癌的发展; 同时, 铁还可参与肺癌细胞铁死亡过程以及提高肺癌免疫微环境中 M1 型巨噬细胞的比例而抑制肺癌的发展。锌可介导肺癌细胞发生凋亡、铁死亡以及失巢性凋亡, 还可通过抑制肺癌细胞干性、减缓端粒缩短等方式抑制肺癌的发展。铜与 ULK1 激酶结合有利于肺癌细胞在应激条件下的存活。硒可激发肺癌免疫微环境抑制肺癌发展, 但硒蛋白 GPX4 可保护肺癌细胞免受氧化应激损伤而促进肺癌发展。相比于健康人群, 肺癌患者血清中钴、铬、镍等元素含量上调, 锰元素含量下调, 提示这些元素也可能参与肺癌的发展。从元素间串话角度分析, 铜/锌比值越高, 肺癌患者预后越差。本文就微量元素与肺癌的研究进展作一综述, 以期对肺癌发病机制的阐明和防治提供新的线索。

关键词: 肺癌; 微量元素; 铁; 锌; 铜; 硒

中图分类号: Q581; R734.2 **文献标志码:** A

Research advances in trace elements in lung cancer

ZHAN Ming-Jie¹, ZHU Bo^{1*}, HUA Xu², HUA Zi-Chun^{1,2*}

(1 School of Biopharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;

2 High-Tech Research Institute of Nanjing University at Changzhou, Changzhou 213164, China)

Abstract: Lung cancer is one of the most malignant tumors with extremely high morbidity and mortality. Current treatment options for lung cancer include surgery, radiotherapy, and chemotherapy. However, the prognosis of patients with lung cancer remains poor. In recent years, the importance of trace elements in cancer tumorigenesis, malignant progression, and prognosis has been highlighted. Increased uptake and decreased efflux of iron was observed in lung cancer cells. Intracellular iron accumulation promoted lung cancer development via several pathways, including promoting p53 degradation, activating the CDK1/GP130/STAT3 pathway, maintaining tumor stemness, and affecting iron-sulfur clusters synthesis. On the contrary, iron could also inhibit lung cancer development via participating in ferroptosis and increasing the proportion of M1 macrophages in lung cancer immune microenvironment. Zinc played an anti-tumor role via triggering apoptosis, ferroptosis, and anoikis, downregulating tumor stemness and telomere shortening in lung cancer cells. The interaction of copper with ULK1 promoted survival of lung cancer cells under stress. Selenium played an anti-tumor role via regulating tumor immune microenvironment in lung cancer. However, the selenoprotein GPX4 promoted lung cancer progression via its anti-oxidative functions. Increased cobalt, chromium, and nickel levels and decreased manganese level were observed in the serum of patients with lung cancer, indicating the involvement of these elements in lung cancer progression. Higher copper/zinc ratio predicted poorer prognosis for lung cancer, highlighting the importance of

收稿日期: 2021-12-10; 修回日期: 2022-01-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(81802928, 31801084); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(2632022ZD10); 常州市科技局项目(CZ20210010, CJ20210024)

*通信作者: E-mail: zchua@nju.edu.cn (华子春); zhubo@cpu.edu.cn (朱波)

crosstalk among trace elements. This review summarizes the recent progress in elucidating the potential effects of trace elements on the prevention and treatment of lung cancer and underlying mechanisms.

Key words: lung cancer; trace elements; iron; zinc; copper; selenium

微量元素是指占人体总重量万分之一以下的元素,目前在人体内已检出的微量元素有81种,其中必需微量元素有14种,包括铁、锌、铜、硒、锰、镍、钴、铬、钒、钼、锡、硅、碘和氟^[1]。近年来,随着分子营养学、肿瘤学、生物无机化学等学科的飞速发展与交叉融合,人们逐渐认识到微量元素在人体健康与疾病中的重要作用。肺癌是一种发病率和死亡率极高的恶性肿瘤,2020年全球约有179万人死于肺癌^[2]。大量的病因学研究表明,遗传和环境因素与肺癌的发生发展及预后密切相关。吸烟、空气污染、职业暴露等均是肺癌重要的危险因素^[3]。近年来陆续有报道金属矿山工人肺癌高发^[4-5]。肺癌危险因素,如矿山粉尘、PM_{2.5}、烟草烟雾等均含有铁、铬、锰、镍、汞等元素^[6-8],提示探索微量元素与肺癌的关系具有一定的生物学与临床价值。本文就微量元素与肺癌的研究进展作一综述,以期对肺癌发病机制的阐明和防治提供新的线索。

1 铁与肺癌

1.1 人体铁稳态调控与肺癌风险

铁是人体含量最为丰富的微量元素,根据《中华人民共和国卫生行业标准》,健康人体血清铁参考区间为男性10.6~36.7 μmol/L (593.6~2 055.2 μg/L),女性7.8~32.2 μmol/L (436.8~1 803.2 μg/L)^[9]。铁作为辅基参与多种蛋白的活性调节,进而广泛影响细胞呼吸作用、氧传感、能量代谢、DNA合成与修复等过程。然而胞内铁也可通过芬顿反应等产生自由基,引发DNA、脂质、蛋白质等大分子氧化损伤及细胞铁死亡^[10]。因此,铁对于人体健康是把“双刃剑”。人体系统铁稳态受多种机制精密调控^[11],其中铁调素(hepcidin, HAMP)处于核心地位。当人体铁超载时,肝脏分泌HAMP抑制小肠铁吸收,并促进各组织脏器对铁的吸收转运,以降低循环系统中的铁含量。而人体缺铁时,HAMP下调,解除对小肠铁吸收及各组织脏器铁释放的抑制,提高血液铁含量。细胞铁稳态亦受到精密调控,对于绝大多数细胞而言,转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TfR1)主要负责细胞铁的摄取,而铁泵蛋白1(ferroportin 1, FPN1)则负责细胞铁的排放。胞内铁一部分进入游离形式的“铁池”,另一部分则与

结合蛋白结合。

系统性铁稳态失衡多发于癌症患者,肿瘤细胞内的铁代谢旺盛,对铁的依赖性显著增强^[12]。一项针对我国台湾地区309 443名无癌症史成年人的前瞻性研究(中位随访时间为7.07年)发现,高血清铁(>1 200 μg/L)增加了肝癌和乳腺癌等恶性肿瘤的发病和死亡风险^[13],且与发病率和病死率成正相关。铁稳态失衡与肺癌的发生、发展密切相关^[14],但铁暴露是否是肺癌的危险因素尚存在争议。Sukiennicki等^[15]对200名肺癌患者和200名健康对照的病例对照研究发现,肺癌患者的平均血清铁水平(1 399.73 μg/L)明显高于健康对照组(1 194.66 μg/L)。流行病学研究表明,高铁膳食可显著增加肺癌患病风险^[16-17]。然而Chen等^[18]通过Meta分析(共纳入13篇文章,涉及1 118名肺癌患者和832名对照)发现,肺癌患者血清铁水平与对照组无明显差异,且在亚洲人群和欧洲人群中肺癌患者和对照组之间的血清铁水平结果一致,提示血清铁水平与肺癌风险无明显关联。这些差异可能与各研究中铁检测方法、样本量、研究对象所处的临床病理阶段不同等有关。

1.2 铁稳态失衡对肺癌细胞的影响及其机制

1.2.1 肺癌细胞铁摄取增加,铁外排减少

传统的肿瘤代谢重编程理论集中在糖代谢与脂代谢领域。研究发现,肺癌细胞也可发生铁代谢重编程,表现为细胞铁摄取增加和铁外排减少^[10]。铁摄取增加在分子层面通过膜蛋白TfR1和分泌蛋白脂钙蛋白-2(lipocalin-2, LCN2)表达上调实现。据报道,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者的血清转铁蛋白水平显著升高^[19]。表皮生长因子受体可通过介导TfR1重分布调节细胞铁稳态,增加胞内铁摄取,促进肺癌的发生发展^[20]。除了Tf/TfR1途径外,LCN2介导的铁获取机制也与肺癌的发生发展有关。LCN2在NSCLC中高表达,有可能成为早期肺癌发生的潜在生物标志物^[21]。此外,肺癌患者常高表达白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6),而IL-6高表达提示预后差。IL-6可通过IL-6/STAT3通路上调HAMP,抑制小肠铁吸收和组织细胞铁外排,进而诱发性贫血^[22],影响患者生

存。近期,王福倬团队在 FPN1 的表达调控及降解机制方面取得重大进展,发现 RNF217 (ring finger protein 217) 可通过其 E3 泛素连接酶活性介导 FPN1 的降解^[23],为铁稳态干预在肺癌等疾病治疗中的潜在应用提供新的线索。

1.2.2 血红素铁结合p53促进肺癌发生

明星抑癌蛋白 p53 在 DNA 损伤修复、细胞周期、放化疗敏感性调控等方面发挥重要作用^[24]。Shen 等^[25]发现铁聚卟啉血红素可直接与 p53 蛋白结合,干扰 p53 与 DNA 的相互作用,并触发 p53 核输出和胞质降解,介导 NSCLC 的发生。血红素主要通过和蛋白 C 端核输出序列结合使 p53 与核输出蛋白 1 相互作用,进而介导核输出,随后血红素通过泛素蛋白酶系统促使 p53 蛋白降解^[25]。

1.2.3 铁通过CDK1/GP130/STAT3信号通路促进肺癌细胞生长

细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs) 是细胞周期转变的关键驱动因素,CDK1 是有丝分裂进程的关键决定因素^[26]。有研究发现,与正常肺组织相比,肺癌组织中 CDK1/GP130/STAT3 通路活化水平更高,亚铁离子可通过 CDK1/GP130 (glycoprotein 130)/STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) 信号通路促进肺癌的发生^[27]。亚铁离子直接与 CDK1 结合提高其活性,触发 4E-BP1 (eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1) 磷酸化进而促进 GP130 依赖的翻译及下游 STAT3 信号的激活。CDK1 敲除和铁螯合剂去铁胺降低了 A549 细胞在小鼠体内的成瘤性,同时下调 GP130/STAT3 通路表达。

1.2.4 铁通过羟基自由基提高肺癌细胞干性促进肺癌细胞增殖和侵袭

肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 可介导肿瘤的复发、转移及放化疗抵抗,而目前肿瘤干细胞的关键调控因子尚未完全揭示。有研究发现,慢性铁暴露介导的羟基自由基增加可提高 SOX9 (sex-determining region Y (SRY)-box 9 protein) 表达进而促进 CSCs 富集。铁暴露的 H460 和 H292 肺癌细胞具有更强的增殖和侵袭能力,同时高表达肿瘤干细胞特征蛋白 ABCG2 (ATP binding cassette subfamily G member 2)^[28]。

1.2.5 肺癌免疫微环境中的铁可提高M1型肿瘤相关巨噬细胞比例抑制肺癌

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs) 是 NSCLC 肿瘤微环境 (tumor microenvironment,

TME) 的主要免疫成分^[29]。M1 型巨噬细胞通过激活适应性免疫反应或直接杀死肿瘤细胞来抑制肿瘤生长, M2 型巨噬细胞通过促进血管生成、基质重塑和免疫抑制来维持肿瘤细胞生长^[30]。Ma 等^[31]的研究表明瘤内 M1 型 TAMs 含量与 NSCLC 患者生存时间正相关。Thielmann 等^[32]研究发现,肺腺癌患者 TME 中铁含量升高可提高 M1 型 TAMs 比例,进而提高生存优势。相比之下,肺鳞癌患者 TME 中的铁并不影响生存率。TME 中红细胞溶血可释放出铁和血红素,诱导 TAMs 从 M2 型转为 M1 型并产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 从而杀死肺癌细胞,且在 TME 中可检测到铁的 NSCLC 患者的肿瘤体积更小^[33]。

1.2.6 铁参与肺癌细胞铁死亡过程

铁死亡是一种由亚铁离子参与的,以脂质过氧化为基本特征的新型细胞死亡方式^[34]。细胞内游离的亚铁离子一方面通过芬顿反应产生大量羟基自由基直接催化脂质过氧化物生成,另一方面作为脂质过氧化物合成酶如脂氧合酶的辅助因子,增强其活性,促进脂质过氧化,诱发铁死亡^[35]。铁死亡与肺癌的研究目前已经有较多报道。有研究表明,铁死亡诱导剂 Erastin 可促进 p53 表达,抑制 SLC7A11 (solute carrier family 7 member 11) 的表达,增加细胞内氧化应激水平,抑制 A549 细胞的增殖^[36]。还有研究表明 Erastin 和 Sorafenib 联合顺铂可通过抑制 NRF2 (nuclear factor E2-related factor 2)/SLC7A11 通路诱导顺铂耐药的肺癌细胞发生铁死亡^[37]。对肺癌细胞铁死亡机制的研究可为克服肿瘤耐药提供新思路。

1.2.7 铁参与铁硫簇合成促进肺癌细胞生长

铁硫簇通常以 [2Fe-2S] 或 [4Fe-4S] 的形式出现,是参与催化、电子传输和环境条件感知蛋白质的辅助因子^[38]。铁硫簇合成与组装和肺癌的发生发展密切相关。细胞不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 中的亚铁离子被运输到线粒体参与铁硫簇的生物合成。铁硫簇生物合成酶 iscS (iron-sulfur cluster synthetase 1) 是肺癌细胞生长和生存所必需的,且在分化良好的肺腺癌中表达最高^[39]。肺癌组织与其他组织相比具有较高的氧浓度,这触发了铁硫簇的降解并增加了其生物合成的需求。体外实验显示,抑制 iscS 表达可导致肺癌细胞 TfR1 表达升高以及细胞内游离铁的增加,铁的过量积累可促进细胞脂质过氧化进而诱发铁死亡的发生^[39]。因此,高表达 NFS1 可能是肺癌在高氧环境下保护细胞免受氧化损伤的一种

途径。

1.3 铁稳态与肺癌治疗

肿瘤细胞快速增殖导致其对铁的需求增加, 去铁治疗已在肝癌、乳腺癌、白血病中取得一系列重要进展^[40]。然而, 铁螯合剂 Triapine 与吉西他滨联合使用或在既往暴露于吉西他滨^[41-42]的晚期 NSCLC 患者中无效。这些临床数据与低铁饮食或铁螯合剂抑制肿瘤的实验数据并不一致^[43-44], 提示可能与特定铁螯合剂的药代动力学特性及肿瘤的高异质性有关, 其原因值得进一步探索。基于铁依赖的细胞毒性的抗肿瘤研究也较为常见。一项 II 期临床试验表明, 抗坏血酸联合卡铂和紫杉醇治疗晚期 NSCLC 患者的疾病控制率和客观缓解率分别为 93% 和 29%^[45], 其机制被认为与细胞内 LIP 的积累和脂质过氧化水平增加有关。此外, 肿瘤细胞表面 TfR 的表达显著增加, 使用 Tf 抗体或 Tf 偶联的化疗药物被认为是非常有潜力的肿瘤治疗策略^[46-47]。

2 锌与肺癌

2.1 人体锌稳态调控与肺癌风险

锌是人体含量仅次于铁的第二大微量元素, 健康人体血清锌含量范围为 11.63~19.13 $\mu\text{mol/L}$ (755.95~1 243.45 $\mu\text{g/L}$)^[48]。锌对人体 300 多种酶的结构稳定性与活性起重要调控功能, 并广泛参与细胞生长调节、膜稳定和免疫调节等生理活动^[49]。细胞内缺锌会增强氧化应激导致的 DNA 损伤, 也会阻断驱动 DNA 修复和凋亡的关键细胞信号, 加速癌变^[50]。细胞锌稳态主要受三大蛋白家族调控^[51], 其中 SLC39A/ZIP 家族负责将锌从胞外或细胞器转运至胞质, SLC30A/ZnT 家族负责将锌从胞质转运至胞外或细胞器, 而金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 家族则负责锌的存储。此外, 金属反应转录因子 -1 (metal-responsive transcription factor-1, MTF-1) 负责感知胞内游离锌信号, 并精密调控 MT 的表达, 维持锌稳态平衡。

流行病学证据表明, 膳食锌缺乏与胰腺癌、结肠癌等多种恶性肿瘤风险增加有关^[52]。肺癌患者血清锌水平显著降低。有研究测定了 26 例肺鳞状细胞癌患者的血清锌浓度, 发现其中 24 例血清锌水平 (432 $\mu\text{g/L}$) 显著低于正常水平 (800~1 000 $\mu\text{g/L}$)^[53]。Wang 等^[54]开展的一项 Meta 分析结果与之一致, 肺癌患者血清锌水平显著低于对照组。值得注意的是, 虽然肺癌患者血清锌水平低于正常组织, 但肺癌组织锌水平高于癌旁对照^[55]。

2.2 锌稳态对肺癌细胞的影响及其机制

2.2.1 锌可介导肺癌细胞程序性死亡

锌可诱导肺癌细胞凋亡^[56], 而锌稳态对 p53 功能的调控是此过程的关键因素。野生型 p53 蛋白需要结合大量的锌来保证其正确折叠和稳定以及与 DNA 反应元件的相互作用^[57]。锌可激活肿瘤细胞 p53 功能进而促进 ROS 的生成, 引发半胱氨酸蛋白酶家族依赖或非依赖的细胞凋亡^[58]。体外研究表明, 锌处理 NSCLC 细胞后, 细胞周期 G_0/G_1 的积累呈剂量依赖性增加; 外源性补充锌可激活 p53 诱导的 ROS 积累进而诱发 NSCLC 细胞凋亡, 同时还可增加 NSCLC 细胞对多西紫杉醇的敏感性^[59]。

Palmer 等^[60]发现高锌可诱导 A549 细胞发生铁死亡。多组学分析表明, 高锌负荷介导的铁死亡可能是通过直接或间接抑制胱氨酸转运蛋白系统 Xc- 功能、谷胱甘肽生物合成及 GPX4 活性实现的。

失巢性凋亡是由细胞外基质失去附着引起的一种特殊细胞凋亡, 在抑制癌症转移中发挥关键作用。体外实验表明, 0~50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的锌处理增强了 NSCLC 细胞 H460 的失巢凋亡^[61], 提示血清中的锌对肺癌的转移可能有抑制作用。微囊蛋白 -1 (caveolin-1, Cav-1) 可通过上调 Mcl-1 和激活 Akt 来抑制失巢性凋亡, 从而增强肺癌细胞对血管的抗性^[62]。锌可下调 Cav-1 来增强 H460 细胞对失巢性凋亡的敏感性, 抑制其迁移和侵袭^[61]。

2.2.2 锌抑制肺癌细胞干性

锌可降低 NSCLC 细胞 H460、H23 和 H292 形成肿瘤球状体的能力^[63], 且降低干细胞标记物 CD133 和 ALDH1A1 (acetaldehyde dehydrogenase) 及干性相关转录因子 Oct4 (octamer-binding transcription factor 4)、Sox-2 (sex determining region Y-box 2) 和 Nanog 的表达水平。在肺癌中, 肿瘤干性相关通路 Wnt/ β -catenin 介导 Oct4、Sox2 和 Nanog 的高表达^[64]。研究发现, 锌可上调超氧阴离子并激活 PKC α (protein kinase C α), 进而通过泛素-蛋白酶体途径降解 β -catenin, 抑制肺癌细胞干性^[64]。

2.2.3 锌转运体失调可能促进肺癌发生

有研究检测了 8 种不同的人源肺癌细胞系中锌转运体 ZIP1-14 和 ZnT1-10 mRNA 的表达水平发现^[65], 与正常肺细胞 BW1799 相比, 大部分的 ZnT 和 ZIP 在肺癌细胞中高表达。其中, 除 ZnT2 和 ZnT10 外, 其余 8 种 ZnT 均在超过 4 种细胞系中表达上调; 除 ZIP2 外, 其他 13 种 ZIP 均在超过 4 种肺癌细胞株中表达上调; 特别是 ZIP4 在多数肺癌

细胞系中均过表达,且在 NCI-H358 细胞中表达量增加 160 倍,是 ZIP 家族中在肺癌细胞系中表达量最高的基因。TCGA 数据库分析结果表明, ZIP4 mRNA 的高表达与肺癌低分化及不良预后相关。尽管具体机制不明,但 ZIP4 异常高表达可作为肺癌潜在的生物标志物。

2.2.4 锌通过减缓端粒缩短抑制肺癌发生

端粒是位于染色体末端的一段 5'-TTAGGG-3' 重复序列,主要调控细胞的衰老和凋亡^[66]。端粒在有丝分裂过程中保护染色体免于降解,对维持基因组的稳定性和完整性起重要作用。高水平的血浆锌对减少端粒缩短程度以及降低肺癌发生风险起保护效应^[67]。

2.3 锌稳态与肺癌治疗

锌对程序性细胞死亡的促进作用提示靶向锌稳态的肺癌治疗具有一定的理论依据。锌对野生型 p53 蛋白折叠、稳定以及与 DNA 反应元件的相互作用都起关键作用,锌结合受损会导致 p53 的不稳定和序列特异性 DNA 结合的丧失^[68]。锌金属伴侣 1 (zinc metallochaperone-1, ZMC1) 附着于 p53 蛋白并为其提供锌离子,可一定程度辅助其野生型折叠与功能恢复^[69]。Yu 等^[69]发现 ZMC1 可恢复肺癌细胞 p53 R175H 突变体抑癌基因功能,介导细胞凋亡。随后研究表明,ZMC1 还可激活含有 C238S、C242F 和 C176F 突变的锌结合受损 p53 蛋白^[70],是一种有潜力的肺癌治疗策略,但目前并无相关临床研究报道。莫特沙芬钆 (motexafin gadolinium, MGd) 是一种金属卟啉复合物,可增加电离辐射和各种化疗药物的细胞毒性^[71]。一项 III 期临床试验结果表明, MGd 联合全脑放疗可显著延长 NSCLC 脑转移的神经进展间隔期^[72]。MGd 联合多西紫杉醇和顺铂治疗转移性 NSCLC 患者 I 期临床试验也显示出耐受性和初步的抗肿瘤活性^[73]。机制研究表明, MGd 的抗癌活性与其破坏肿瘤细胞锌代谢和提高细胞锌可及性有关^[71]。MGd 可提高 A549 细胞的 ZnT1 转录水平和细胞内游离锌水平^[71]。

3 铜与肺癌

3.1 人体铜稳态调控与肺癌风险

铜是人体第三丰富的必需微量元素,在肝脏和大脑中浓度最高^[74],健康人体血清铜含量范围为 0.82~1.62 mg/L^[48]。作为细胞色素氧化酶、超氧化物歧化酶、抗坏血酸氧化酶和酪氨酸酶等的辅基,铜的主要生物学功能为参与氧化还原反应。铜稳态

失衡可影响能量代谢、细胞呼吸和 DNA 合成等生物学过程^[75]。人体系统铜稳态受到精密调控。膳食中的铜经由肠上皮细胞吸收,穿越基底外侧膜进入门脉循环至肝脏。肝脏作为维持系统铜稳态的关键性器官,一方面可动员肝内的铜进入外周血循环,另一方面可将多余的铜随胆汁分泌至肠腔排出体外。铜蓝蛋白是参与铜在体内转运的主要蛋白,细胞内铜的输入主要由铜转运体 1 (copper transporter 1, CTR1) 介导^[76]。铜进入细胞后通过特定铜伴侣蛋白运送到最终目的地。铜伴侣蛋白抗氧化剂 -1 (antioxidant protein 1, Atox1) 将铜传递到位于高尔基体的 P 型 ATP 酶 ATP7A 和 ATP7B,用于合成新的铜结合蛋白或者使铜通过质膜排泄^[77]。

多项研究表明铜稳态失衡可能与肺癌相关。Diez 等^[78]的研究发现,肺癌患者的血清铜水平显著高于对照组,且 III 期肺癌患者血清铜水平显著高于 I/II 期患者,肺癌组织中的铜含量显著高于癌旁组织。2018 年的一项纳入 3 026 例肺癌患者的 Meta 分析结果也证实肺癌患者平均血清铜水平显著高于健康对照组^[79]。

3.2 铜稳态对肺癌细胞的影响及其机制

肺癌细胞在营养或生长因子剥夺、ROS、DNA 损伤等应激条件下可以通过自噬途径分解胞质中的细胞器或者其他组分获取营养和能量,从而维持肿瘤细胞生存^[80-82]。Unc-51 样自噬激酶 1/2 (Unc-51 like autophagy activating kinase, ULK1/2) 是自噬途径的关键调节蛋白^[82]。研究表明,铜与 ULK1/2 直接结合是激酶活性所必需的,改变细胞内铜水平可调节 ULK1/2 激酶活性^[83]。铜转运体 CTR1 基因缺失或 ULK1 突变也可破坏其铜结合能力,从而减少铜 -ULK1/2 依赖的下游信号传递和自噬体复合物的形成,进而抑制肺癌细胞的生长并使癌细胞对饥饿敏感。这提示,限制细胞铜摄取或阻断铜与 ULK1/2 的结合可能是潜在的肺癌辅助治疗新策略。

3.3 铜稳态与肺癌治疗

铜转运体 CTR1 是铂类药物主动转运进入细胞的关键蛋白^[84]。一项纳入 2 149 例肺癌患者的 Meta 分析发现,CTR1 高表达是接受顺铂或卡铂治疗的晚期 NSCLC 患者的良好预后标志^[84]。CTR1 可能是克服肺癌化疗耐药性的潜在靶点。随着铂类化合物在癌症化疗中的成功,一些单独的铜配合物家族有望成为潜在的抗肿瘤药物^[85-86]。此外,铜螯合剂具有抗肿瘤血管生成作用,联合化疗和放疗是非常有潜力的抗肿瘤策略^[87]。

4 硒与肺癌

4.1 人体硒稳态调控与肺癌风险

血清硒含量是评价人体硒状态最常用的指标, 通常平均血清硒低于 50~60 $\mu\text{g/L}$ 称为低硒, 高于 100~120 $\mu\text{g/L}$ 为高硒, 60~100 $\mu\text{g/L}$ 为正常值^[48]。硒在人体内的功能由 25 个具有硒代半胱氨酸活性中心的硒蛋白实现, 主要包括谷胱甘肽过氧化物还原酶、硫氧蛋白还原酶和脱碘酶等, 在抗氧化、生殖、免疫、肌肉功能和肿瘤预防中发挥重要作用^[88]。硒的吸收主要在小肠, 但硒跨越小肠上皮进入血液的机制目前尚不明确。硒进入血液之后与血浆蛋白结合, 随后主要被肝脏吸收并合成硒蛋白 P (selenoprotein P, Sepp1)^[89]。肝脏是调节体内硒稳态的中心器官, 当体内硒缺乏时分泌 Sepp1 到血浆, Sepp1 与载脂蛋白 E 受体 2 (apolipoprotein E receptor-2, ApoER2) 结合进入不同组织细胞^[90]。

流行病学研究表明, 低血清硒水平与肺癌的风险增加有关。Lener 等^[91]发现 86 例肺癌患者的平均血清硒水平为 63.2 $\mu\text{g/L}$, 低于对照组的平均值 74.6 $\mu\text{g/L}$ 。Jaworska 等^[92]发现, 血清硒水平低于 60 $\mu\text{g/L}$ 与肺癌的高风险相关。一项包含 69 项研究共 364 742 个样本的 Meta 分析结果也提示, 高血清硒可以降低肺癌发病风险^[93]。

4.2 硒蛋白 GPX4 对肺癌预后的影响

硒蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 是铁死亡重要的负向调控因子^[94]。GPX4 通过特异性清除磷脂氢过氧化物, 保护生物膜系统免受氧化应激损伤, 抑制铁死亡^[95]。Lai 等^[96]通过 ONCOMINE 数据库分析表明, 在 NSCLC 组织中 GPX4 高表达提示预后差。体外实验表明肺癌细胞系 SW900 过表达 GPX4 能够促进细胞增殖, 抵抗铁死亡; 而使用 GPX4 siRNA 或者 GPX4 抑制剂 Rsl-3 可显著抑制肺癌细胞的增殖与迁移, 且该过程可被铁死亡抑制剂 Fer-1 所逆转^[96], 提示硒蛋白 GPX4 有望成为肺癌治疗新靶点。

4.3 硒对肺癌免疫微环境的影响

硒的免疫调节功能是目前硒肿瘤生物学研究的热点。硒可通过促进淋巴细胞增殖和增强体液免疫应答, 发挥抗癌作用^[97]。Vetvicka 等^[98]应用小鼠 Lewis 肺癌模型发现, 硒与葡聚糖联用比单独使用葡聚糖增加 34% 的肺转移抑制率, 其机制与葡聚糖激活 NK 细胞以及硒刺激 IL-12 和干扰素 γ 细胞因子产生的协同作用有关。

4.4 硒与肺癌治疗

硒可以减缓肺癌放疗与化疗后的副作用。Mix 等^[99]的研究纳入 16 例 III 期非小细胞肺癌患者, 在同步放疗化疗的前一周给予有机硒, 结果表明补硒有助于降低骨髓抑制等治疗相关的副作用。

5 其他金属与肺癌

锰为机体维持免疫功能及氧化还原稳态、调节能量代谢、凝血和止血所必需。健康人体血浆锰含量范围为 0.15~0.55 $\mu\text{mol/L}$ (8.25~20.25 $\mu\text{g/L}$)^[100], 全血为 40~200 $\mu\text{g/L}$ ^[48]。锰生物学功能发挥主要通过调节各种锰依赖的酶实现^[101]。锰稳态失衡与肺癌相关的研究较少。Zabłocka-Słowińska 等^[102]发现, 肺癌患者血清锰含量为 19.9 $\mu\text{g/L}$, 全血锰含量为 47.3 $\mu\text{g/L}$, 显著低于健康对照组。锰是锰超氧化物歧化酶活性所必需。肺癌患者机体氧化还原状态紊乱可能与血清和全血锰水平下降有关。

钴主要以维生素 B12 和辅酶形式发挥生物学作用, 在人体血清中的含量为 5.5~400 $\mu\text{g/L}$ ^[48]。钴能刺激促红细胞生成素的生成, 参与核酸、蛋白质的合成及脂肪与糖代谢^[103]。Cobanoglu 等^[104]进行了一项包含 30 例肺癌患者和 20 例健康对照的研究, 发现肺癌患者血清中钴的含量显著升高。但大量的研究表明, 肺癌组织中钴的含量显著低于癌旁组织^[105-106]。钴稳态在肺癌发展过程中的作用机制尚不明确。临床上, 钴 60 是肺癌放疗的常用放射源, 常与手术和化疗序贯结合, 优势互补^[107]。

铬是人体的基本营养元素之一, 三价铬主要通过激活体内铬调素来协同或增强胰岛素功能, 调节糖脂代谢^[108]。六价铬被国际癌症研究机构 (The International Agency for Research on Cancer, IARC) 列为致癌物, 吸入或口服具有致癌作用。六价铬的流行病学研究主要集中在铬酸盐和铬酸盐色素生产领域, 铬暴露与肺癌发病风险增加相关^[109]。Baszuk 等^[110]的研究纳入 218 例肺癌患者和 218 例健康对照, 发现肺癌患者血清总铬水平升高, 且血清总铬水平大于 0.1 $\mu\text{g/L}$ 与 73% (52/71) 诊断为 I 期肺癌相关。此外, 有研究显示肺癌组织中铬含量显著高于癌旁组织^[111], 但铬诱发肺癌的机制目前尚不清楚。

镍及其化合物对生物体内的酶具有广泛的抑制作用。血清镍含量升高可增加致癌风险^[112]。一项包含肺癌患者和健康对照组各 30 例的研究显示, 肺癌患者的平均血清镍水平 (11.35 $\mu\text{g/L}$) 显著高于对照组 (7.45 $\mu\text{g/L}$)^[113]。流行病学调查结果也表明,

职业病患者因接触溶解度低的镍化合物导致肺癌发病率明显升高^[114]。此外,肺癌组织中镍的含量显著高于正常肺组织,表明肺癌的发生可能与镍及其化合物的暴露有关^[114]。

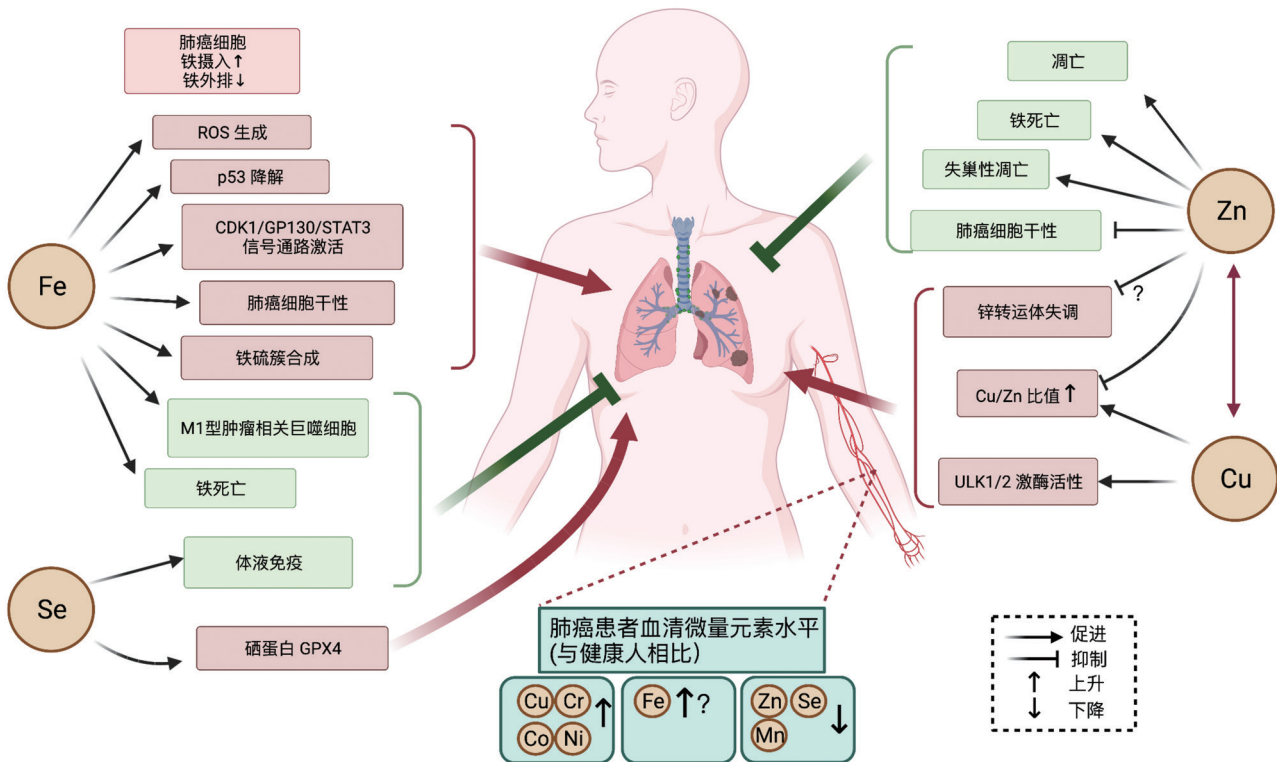
6 微量元素间串话对肺癌的影响

微量元素之间存在相互调控作用,如高摄入量的锌通过刺激MT的形成来抑制肠道、肝脏和肾脏对铜的吸收,而过量的铜则会减少锌的吸收^[115]。微量元素对肺癌的影响可能与元素间串话有关。Ito等^[116]研究了507名40岁及以上无癌症史受试者的血清铜/锌比值,经过18年的随访,发现铜/锌比值越高的受试者患癌症的风险越高。2020年的一项前瞻性研究招募了167例新确诊但未接受任何肿瘤治疗的肺癌患者和48例健康对照,结果显示肺癌患者的全因死亡率与血清铜水平、铜/锌比值呈正相关,且转移性患者的血清铜浓度较高,血清铜/锌比值显示出更高的趋势^[117];其机制可能与氧化

还原状态、免疫系统和代谢的紊乱有关,值得进一步研究^[102,118]。

7 展望

本文系统综述了近年来微量元素在肺癌领域的最新进展(图1),发现大多数研究主要集中于铁、锌、铜及硒对肺癌的影响。已有研究提示,锌、硒、锰可能具有一定的抗肺癌功能,铜、铬和镍则表现出一定的促肺癌作用。铁对肺癌的促进和抑制作用均有报道,这体现了微量元素与肿瘤调控关联的复杂性。尽管近些年关于微量元素与肺癌研究取得了诸多进展,目前该领域仍存在较多局限性,如:除铁和锌以外的多数微量元素的代谢机制尚未阐明;微量元素多重暴露及元素间复杂调控网络对肺癌发生发展的影响尚无全景式呈现;钒、钼、锡等元素与肺癌的关系鲜有报道;微量元素与肺癌发生发展的关联研究尚缺乏大型多中心随机对照临床试验,目前多以横断面研究和动物及细胞水平基础研究为



肺癌细胞铁摄取增加,外排减少;铁通过促进ROS生成、p53降解、CDK1/GP130/STAT3通路活化、癌细胞干性、铁硫簇合成促进肺癌发展;铁也可通过促进铁死亡及TAMs M1方向极化抑制肺癌发展。锌通过促进肺癌细胞凋亡、铁死亡、失巢性凋亡及降低癌细胞干性抑制肺癌发展;锌转运体失调可能促进肺癌发展。铜与ULK1/2激酶结合促进肺癌细胞存活;高铜/锌比值提示肺癌患者不良预后。硒通过增强体液免疫应答抑制肺癌发展,但硒蛋白GPX4高表达提示肺癌患者不良预后。相比健康人群,肺癌患者血清铜、钴、铬、镍等元素含量上调,硒、锌、锰等元素含量下调,铁含量上调与下调均有报道。

图1 微量元素与肺癌关系

主, 微量元素水平变化与肺癌的因果关系尚无法确认; 各研究检测方法的不同对微量元素生物学效应和安全剂量的界定有一定的影响, 缺乏统一标准。综上, 我们认为建立相对统一的检测标准, 获取更高级别的临床证据以及基于元素间复杂调控网络深入阐明影响机制是未来微量元素与肿瘤研究的重要方向。

[参 考 文 献]

- [1] 黄作明, 黄珣. 微量元素与人体健康. 微量元素与健康研究, 2010, 27: 58-62
- [2] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*, 2021, [Online ahead of print]
- [3] Mao Y, Yang D, He J, et al. Epidemiology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2016, 25: 439-45
- [4] 郭雁飞. 铜铁矿工人肺癌巢式病例对照研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2009
- [5] 李宝平, 周云芝, 杨德昌, 等. 尘肺肺癌的流行病学. 职业与健康, 2007, 23: 644-7
- [6] 刘术军. 香烟及干扰物燃烧灰烬样品特征成分分析及辨识技术研究[D]. 沈阳: 辽宁大学, 2020
- [7] 吴和岩, 黄利群, 宁婷, 等. 珠海市2017-2018大气PM_{2.5}污染成份特征及金属元素来源解析. 现代预防医学, 2022, 49: 27-31
- [8] 彭开良, 吴植恩, 陈镜琼, 等. 金属矿山和瓷厂的粉尘及有害因素. 中华劳动卫生职业病杂志, 1992, 10: 7-12
- [9] 国家卫生和计划生育委员会. 临床常用生化检验项目参考区间第6部分: 血清总钙、无机磷、镁、铁: WS/T404.6-2015 [S]. 2015-04-21
- [10] Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 342-55
- [11] Hsu MY, Mina E, Roetto A, et al. Iron: an essential element of cancer metabolism. *Cells*, 2020, 9: 2591
- [12] Torti SV, Manz DH, Paul BT, et al. Iron and cancer. *Annu Rev Nutr*, 2018, 38: 97-125
- [13] Wen CP, Lee JH, Tai YP, et al. High serum iron is associated with increased cancer risk. *Cancer Res*, 2014, 74: 6589-97
- [14] Xiong W, Wang L, Yu F. Regulation of cellular iron metabolism and its implications in lung cancer progression. *Med Oncol*, 2014, 31: 28
- [15] Sukiennicki G, Marciniak W, Muszyńska M, et al. Iron levels, genes involved in iron metabolism and antioxidative processes and lung cancer incidence. *PLoS One*, 2019, 14: e0208610
- [16] Yang WS, Wong MY, Vogtmann E, et al. Meat consumption and risk of lung cancer: evidence from observational studies. *Ann Oncol*, 2012, 23: 3163-70
- [17] Xue XJ, Gao Q, Qiao JH, et al. Red and processed meat consumption and the risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis of 33 published studies. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7: 1542-53
- [18] Chen H, Wu L, Li X, et al. A meta-analysis of association between serum iron levels and lung cancer risk. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2018, 64: 33-7
- [19] Yildirim A, Meral M, Kaynar H, et al. Relationship between serum levels of some acute-phase proteins and stage of disease and performance status in patients with lung cancer. *Med Sci Monit*, 2007, 13: CR195-200
- [20] Wang B, Zhang J, Song F, et al. EGFR regulates iron homeostasis to promote cancer growth through redistribution of transferrin receptor 1. *Cancer Lett*, 2016, 381: 331-40
- [21] Sun B, Guo W, Hu S, et al. Gprc5a-knockout mouse lung epithelial cells predicts ceruloplasmin, lipocalin 2 and periostin as potential biomarkers at early stages of lung tumorigenesis. *Oncotarget*, 2017, 8: 13532-44
- [22] Brooks G, Mcleod L, Alhayani S, et al. IL6 trans-signaling promotes KRAS-driven lung carcinogenesis. *Cancer Res*, 2016, 76: 866-76
- [23] Jiang L, Wang J, Wang K, et al. RNF217 regulates iron homeostasis through its E3 ubiquitin ligase activity by modulating ferroportin degradation. *Blood*, 2021, 138: 689-705
- [24] Jeffries KA, Krupenko NI. Ceramide signaling and p53 pathways. *Adv Cancer Res*, 2018, 140: 191-215
- [25] Shen J, Sheng X, Chang Z, et al. Iron metabolism regulates p53 signaling through direct heme-p53 interaction and modulation of p53 localization, stability, and function. *Cell Rep*, 2014, 7: 180-93
- [26] Asghar U, Witkiewicz AK, Turner NC, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14: 130-46
- [27] Kuang Y, Guo W, Ling J, et al. Iron-dependent CDK1 activity promotes lung carcinogenesis via activation of the GP130/STAT3 signaling pathway. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 297
- [28] Chanvorachote P, Luanpitpong S. Iron induces cancer stem cells and aggressive phenotypes in human lung cancer cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310: C728-39
- [29] Jung KY, Cho SW, Kim YA, et al. Cancers with higher density of tumor-associated macrophages were associated with poor survival rates. *J Pathol Transl Med*, 2015, 49: 318-24
- [30] Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*, 2015, 27: 462-72
- [31] Ma J, Liu L, Che G, et al. The M1 form of tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer is positively associated with survival time. *BMC Cancer*, 2010, 10: 112
- [32] Thielmann CM, Costa da Silva M, Muley T, et al. Iron accumulation in tumor-associated macrophages marks an improved overall survival in patients with lung adenocarcinoma. *Sci Rep*, 2019, 9: 11326
- [33] Costa da Silva M, Breckwoldt MO, Vinchi F, et al. Iron induces anti-tumor activity in tumor-associated macrophages. *Front Immunol*, 2017, 8: 1479
- [34] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149: 1060-72

- [35] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer. *Cancer Cell*, 2019, 35: 830-49
- [36] Huang C, Yang M, Deng J, et al. Upregulation and activation of p53 by erastin-induced reactive oxygen species contribute to cytotoxic and cytostatic effects in A549 lung cancer cells. *Oncol Rep*, 2018, 40: 2363-70
- [37] Li Y, Yan H, Xu X, et al. Erastin/sorafenib induces cisplatin-resistant non-small cell lung cancer cell ferroptosis through inhibition of the Nrf2/xCT pathway. *Oncol Lett*, 2020, 19: 323-33
- [38] Lill R. Function and biogenesis of iron-sulphur proteins. *Nature*, 2009, 460: 831-8
- [39] Alvarez SW, Sviderskiy VO, Terzi EM, et al. NFS1 undergoes positive selection in lung tumours and protects cells from ferroptosis. *Nature*, 2017, 551: 639-43
- [40] Brard L, Granai CO, Swamy N. Iron chelators deferoxamine and diethylenetriamine pentaacetic acid induce apoptosis in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2006, 100: 116-27
- [41] Traynor AM, Lee JW, Bayer GK, et al. A phase II trial of triapine (NSCLC#663249) and gemcitabine as second line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study 1503. *Invest New Drugs*, 2010, 28: 91-7
- [42] Ma B, Goh BC, Tan EH, et al. A multicenter phase II trial of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, Triapine) and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer with pharmacokinetic evaluation using peripheral blood mononuclear cells. *Invest New Drugs*, 2008, 26: 169-73
- [43] Hann HW, Stahlhut MW, Blumberg BS. Iron nutrition and tumor growth: decreased tumor growth in iron-deficient mice. *Cancer Res*, 1988, 48: 4168-70
- [44] Lui GY, Obeidy P, Ford SJ, et al. The iron chelator, deferasirox, as a novel strategy for cancer treatment: oral activity against human lung tumor xenografts and molecular mechanism of action. *Mol Pharmacol*, 2013, 83: 179-90
- [45] Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al. O_2^- and H_2O_2 -mediated disruption of Fe metabolism causes the differential susceptibility of NSCLC and GBM cancer cells to pharmacological ascorbate. *Cancer Cell*, 2017, 31: 487-500
- [46] Tortorella S, Karagiannis TC. Transferrin receptor-mediated endocytosis: a useful target for cancer therapy. *J Membr Biol*, 2014, 247: 291-307
- [47] Béjaoui N, Pagé M, Noël C. Cytotoxicity of transferrin-daunorubicin conjugates on small cell carcinoma of the lung (SCCL) cell line NCI-H69. *Anticancer Res*, 1991, 11: 2211-3
- [48] 吕选忠, 于宙, 王广仪. 元素生物学[M]. 合肥: 中国科学技术大学出版社, 2011
- [49] Doboszevska U, Młyniec K, Wlaź A, et al. Zinc signaling and epilepsy. *Pharmacol Ther*, 2019, 193: 156-77
- [50] Ho E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. *J Nutr Biochem*, 2004, 15: 572-8
- [51] Gao H, Dai W, Zhao L, et al. The role of zinc and zinc homeostasis in macrophage function. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 6872621
- [52] Chasapis C, Loutsidou A, Spiliopoulou C, et al. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*, 2012, 86: 521-34
- [53] Issell B, Macfadyen B, Gum E, et al. Serum zinc levels in lung cancer patients. *Cancer*, 1981, 47: 1845-8
- [54] Wang Y, Sun Z, Li A, et al. Association between serum zinc levels and lung cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol*, 2019, 17: 78
- [55] Margalioth EJ, Schenker JG, Chevion M. Copper and zinc levels in normal and malignant tissues. *Cancer*, 1983, 52: 868-72
- [56] Franklin RB, Costello LC. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 463: 211-7
- [57] Joerger AC, Fersht AR. The p53 pathway: origins, inactivation in cancer, and emerging therapeutic approaches. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85: 375-404
- [58] Ostrakhovitch EA, Cherian MG. Role of p53 and reactive oxygen species in apoptotic response to copper and zinc in epithelial breast cancer cells. *Apoptosis*, 2005, 10: 111-21
- [59] Riley DP, Domann FE, Cullen JJ, et al. Zinc supplementation induces apoptosis and enhances antitumor efficacy of docetaxel in non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 3899-909
- [60] Palmer LD, Jordan AT, Maloney KN, et al. Zinc intoxication induces ferroptosis in A549 human lung cells. *Metallomics*, 2019, 11: 982-93
- [61] Pramchu-em C, Meksawan K, Chanvorachote P. Zinc sensitizes lung cancer cells to anoikis through down-regulation of Akt and Caveolin-1. *Nutr Cancer*, 2016, 68: 312-9
- [62] Chunchacha P, Pongrakhananon V, Rojanasakul Y, et al. Caveolin-1 regulates Mcl-1 stability and anoikis in lung carcinoma cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302: C1284-92
- [63] Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al. Zinc suppresses stem cell properties of lung cancer cells through protein kinase C-mediated β -catenin degradation. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312: C487-99
- [64] Kim M, Suh YA, Oh JH, et al. KIF3A binds to β -arrestin for suppressing Wnt/ β -catenin signalling independently of primary cilia in lung cancer. *Sci Rep*, 2016, 6: 32770
- [65] Huang C, Cui X, Sun X, et al. Zinc transporters are differentially expressed in human non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 66935-43
- [66] Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet*, 2005, 6: 611-22
- [67] Bai Y, Wang G, Fu W, et al. Circulating essential metals and lung cancer: risk assessment and potential molecular effects. *Environ Int*, 2019, 127: 685-93
- [68] Loh SN. The missing zinc: p53 misfolding and cancer. *Metallomics*, 2010, 2: 442-9
- [69] Yu X, Vazquez A, Levine AJ, et al. Allele-specific p53 mutant reactivation. *Cancer Cell*, 2012, 21: 614-25
- [70] Yu X, Blanden AR, Narayanan S, et al. Small molecule restoration of wildtype structure and function of mutant

- p53 using a novel zinc-metallochaperone based mechanism. *Oncotarget*, 2014, 5: 8879-92
- [71] Magda D, Lecane P, Miller RA, et al. Motexafin gadolinium disrupts zinc metabolism in human cancer cell lines. *Cancer Res*, 2005, 65: 3837-45
- [72] Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC, et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73: 1069-76
- [73] William WN Jr, Zinner RG, Karp DD, et al. Phase I trial of motexafin gadolinium in combination with docetaxel and cisplatin for the treatment of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2007, 2: 745-50
- [74] Lewińska-Preis L, Jabłońska M, Fabiańska MJ, et al. Bioelements and mineral matter in human livers from the highly industrialized region of the Upper Silesia Coal Basin (Poland). *Environ Geochem Health*, 2011, 33: 595-611
- [75] Tisato F, Marzano C, Porchia M, et al. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. *Med Res Rev*, 2010, 30: 708-49
- [76] Festa RA, Thiele DJ. Copper: an essential metal in biology. *Curr Biol*, 2011, 21: R877-83
- [77] Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol*, 2014, 116: 33-57
- [78] Díez M, Arroyo M, Cerdán FJ, et al. Serum and tissue trace metal levels in lung cancer. *Oncology*, 1989, 46: 230-4
- [79] Zhang X, Yang Q. Association between serum copper levels and lung cancer risk: a meta-analysis. *J Int Med Res*, 2018, 46: 4863-73
- [80] Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*, 2010, 40: 280-93
- [81] Liu G, Pei F, Yang F, et al. Role of autophagy and apoptosis in non-small-cell lung cancer. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 367
- [82] Martin KR, Celano SL, Solitro AR, et al. A potent and selective ULK1 inhibitor suppresses autophagy and sensitizes cancer cells to nutrient stress. *iScience*, 2018, 8: 74-84
- [83] Tsang T, Posimo JM, Gudiel AA, et al. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 412-24
- [84] Sun S, Cai J, Yang Q, et al. The association between copper transporters and the prognosis of cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis of literatures and datasets. *Oncotarget*, 2017, 8: 16036-51
- [85] Tisato F, Marzano C, Porchia M, et al. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. *Med Res Rev*, 2010, 30: 708-49
- [86] Qiao H, Zhang L, Fang D, et al. Surmounting tumor resistance to metalldrugs by co-loading a metal complex and siRNA in nanoparticles. *Chem Sci*, 2021, 12: 4547-56
- [87] Khan MK, Miller MW, Taylor J, et al. Radiotherapy and antiangiogenic TM in lung cancer. *Neoplasia*, 2002, 4: 164-70
- [88] Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*, 2018, 10: 1203
- [89] Kang D, Lee J, Wu C, et al. The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. *Exp Mol Med*, 2020, 52: 1198-208
- [90] Burk RF, Hill KE. Regulation of selenium metabolism and transport. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 109-34
- [91] Lener M, Muszyńska M, Jakubowska A, et al. Selenium as a marker of cancer risk and of selection for control examinations in surveillance. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19: A60-1
- [92] Jaworska K, Gupta S, Durda K, et al. A low selenium level is associated with lung and laryngeal cancers. *PLoS One*, 2013, 8: e59051
- [93] Cai X, Wang C, Yu W, et al. Selenium exposure and cancer risk: an updated meta-analysis and meta-regression. *Sci Rep*, 2016, 6: 19213
- [94] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 Is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis. *Cell*, 2018, 172: 409-22.e21
- [95] Conrad M, Proneth B. Selenium: tracing another essential element of ferroptotic cell death. *Cell Chem Biol*, 2020, 27: 409-19
- [96] Lai Y, Zhang Z, Li J, et al. STYK1/NOK correlates with ferroptosis in non-small cell lung carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519: 659-66
- [97] Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Selenium is effective in inducing lymphocyte progression through cell cycle in cancer patients: potential mechanisms for its activity. *J Exp Ther Oncol*, 2004, 4: 69-78
- [98] Vetvicka V, Vetvickova J. Addition of selenium improves immunomodulative effects of glucan. *N Am J Med Sci*, 2016, 8: 88-92
- [99] Mix M, Ramnath N, Gomez J, et al. Effects of selenomethionine on acute toxicities from concurrent chemoradiation for inoperable stage III non-small cell lung cancer. *World J Clin Oncol*, 2015, 6: 156-65
- [100] 祁嘉义. 临床元素化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000
- [101] Aschner M, Erikson K. Manganese. *Adv Nutr*, 2017, 8: 520-1
- [102] Zabłocka-Słowińska K, Płaczkowska S, Prescha A, et al. Serum and whole blood Zn, Cu and Mn profiles and their relation to redox status in lung cancer patients. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 45: 78-84
- [103] Osman D, Cooke A, Young TR, et al. The requirement for cobalt in vitamin B12: a paradigm for protein metalation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868: 118896
- [104] Cobanoglu U, Demir H, Sayir F, et al. Some mineral, trace element and heavy metal concentrations in lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2010, 11: 1383-8
- [105] Adachi S, Takemoto K, Ohshima S, et al. Metal concentrations in lung tissue of subjects suffering from lung cancer. *Int Arch Occup Environ Health*, 1991, 63: 193-7

- [106] De Palma G, Goldoni M, Catalani S, et al. Metallic elements in pulmonary biopsies from lung cancer and control subjects. *Acta Biomed*, 2008, 79: 43-51
- [107] 姚晓军, 刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状. *现代肿瘤医学*, 2014, 22: 1982-86
- [108] Vincent JB, Lukaski HC. Chromium. *Adv Nutr*, 2018, 9: 505-6
- [109] Wild P, Bourgard E, Paris C. Lung cancer and exposure to metals: the epidemiological evidence. *Methods Mol Biol*, 2009, 472: 139-67
- [110] Baszuk P, Janasik B, Pietrzak S, et al. Lung cancer occurrence-correlation with serum chromium levels and genotypes. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199: 1228-36
- [111] Araz Ö, Araz A, Yılmazel Uçar E, et al. The effect of surgical specimen-derived phosphorus and lead concentrations in non small cell lung cancer patients on disease course. *Tuberk Toraks*, 2018, 66: 334-9
- [112] Genchi G, Carocci A, Lauria G, et al. Nickel: human health and environmental toxicology. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17: 679
- [113] 张建华, 吴成年, 李华珍. 血清铁、镍检测对社区获得性肺炎、肺结核及肺癌的鉴别诊断价值. *甘肃医药*, 2013, 32: 569-72
- [114] Seilkop SK, Oller AR. Respiratory cancer risks associated with low-level nickel exposure: an integrated assessment based on animal, epidemiological, and mechanistic data. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2003, 37: 173-90
- [115] Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*, 2003, 189: 147-63
- [116] Ito Y, Suzuki K, Sasaki R, et al. Mortality rates from cancer or all causes and SOD activity level and Zn/Cu ratio in peripheral blood: population-based follow-up study. *J Epidemiol*, 2002, 12: 14-21
- [117] Zabłocka-Słowińska K, Prescha A, Płaczkowska S, et al. Serum and whole blood Cu and Zn status in predicting mortality in lung cancer patients. *Nutrients*, 2020, 13: 60
- [118] Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients*, 2019, 11: 2273