

DOI: 10.13376/j.cbls/2025017

文章编号: 1004-0374(2025)02-0147-11

基于铜死亡的癌症纳米疗法研究进展

叶涛^{1,2}, 郑冀鲁², 宋欣怡², 李永新³, 刘春朝³, 刘春雷^{1,2*}

(1 山东第二医科大学临床医学院, 潍坊 261053; 2 康复大学青岛中心医院泌尿外科, 青岛 266042; 3 青岛大学材料科学与工程学院, 青岛 266071)

摘要: 铜死亡是一种非凋亡的程序性细胞死亡方式。随着生物医学纳米技术的发展, 铜死亡作为肿瘤的新兴治疗方法, 其通过诱导线粒体蛋白寡聚和引发蛋白毒性应激, 显著增强肿瘤细胞的杀伤效果。基于铜死亡的纳米药物不仅能有效、快速地将更多的铜转运到肿瘤细胞中, 还有助于实现协同治疗的效果。相比传统的癌症治疗方式, 铜死亡展示出了一定的优势, 例如其整体毒性较低等。因此, 本文概述了铜死亡与生物医学纳米技术的最新进展, 简要介绍了铜死亡和纳米治疗的研究背景, 并阐述了铜死亡驱动下的纳米疗法在癌症治疗中的可行性; 回顾了铜离子稳态及铜死亡机制的相关研究, 并讨论了以铜死亡为基础的联合疗法, 包括将铜死亡与光疗、声疗、化疗和免疫调节相结合的新兴纳米疗法; 最后, 展望了由铜死亡驱动的生物医学纳米治疗技术在临床肿瘤治疗中的应用前景与面临的挑战。

关键词: 铜死亡; 纳米治疗技术; 肿瘤治疗; 多模式联合治疗

中图分类号: R730.5 文献标志码: A

Research progress in cuproptosis-based cancer nanotherapy

YE Tao^{1,2}, ZHENG Ji-Lu², SONG Xin-Yi², LI Yong-Xin³, LIU Chun-Zhao³, LIU Chun-Lei^{1,2*}

(1 School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China; 2 Department of Urology, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266042, China; 3 College of Materials Science and Engineering, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

Abstract: Cuproptosis is a non-apoptotic programmed cell death. With the development of biomedical nanotechnology, cuproptosis has become an emerging treatment method for tumors, which significantly enhances the killing effect of tumor cells by inducing mitochondrial protein oligomerization and triggering proteotoxic stress. Nano-drugs based on cuproptosis can not only effectively and rapidly transport more copper into tumor cells, but also help to achieve the effect of synergistic therapy. Compared with traditional cancer treatment methods, cuproptosis offers several advantages, such as lower overall toxicity. Therefore, we provide an overview of recent advances in cuproptosis and biomedical nanotechnology. In this paper, we first briefly introduce the research background of cuproptosis and nanotherapy, and expound the feasibility of cuproptosis-driven nanotherapy in cancer treatment. Then, we review the research on copper homeostasis and the mechanism of cuproptosis, and discuss the combination therapy based on cuproptosis, including the emerging nano therapy combining cuproptosis with phototherapy, sound therapy, chemotherapy and immune regulation. Finally, the application prospects and challenges of biomedical nanotechnology driven by cuproptosis in clinical cancer treatment are prospected.

Key words: cuproptosis; nanotherapeutic technology; tumor therapy; multimodal combination therapy

收稿日期: 2024-08-02; 修回日期: 2024-09-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(22107057); 青岛市卫生重点学科发展基金项目; 青岛市医药科技发展计划项目(2021-WJZD072, 2021-WJZD069)

*通信作者: E-mail: liuchunlei1969@126.com

癌症仍是严重威胁人类生命健康的主要疾病之一。尽管随着早期预防、筛查、诊断和治疗方法的进步,癌症死亡率略有下降,但仍需要加大努力以进一步降低死亡率^[1]。传统癌症治疗通常包括手术、放疗和全身治疗(化疗、激素治疗、靶向生物治疗)等^[2],在选择正确的治疗方案时,既要考虑到癌症的类型和阶段,也要关注接受治疗个体的具体情况。

癌症的早期诊断有利于手术等方式的进行,然而晚期患者的治疗选择通常仅限于传统疗法。但是传统疗法存在精准度差、效率低、副作用大等缺点,严重影响了治疗效果^[3]。化疗作为晚期肿瘤治疗最常用的方法,通过影响肿瘤细胞的DNA、蛋白质结构与功能,直接抑制肿瘤细胞增殖或诱导细胞凋亡^[4]。然而,肿瘤多药耐药性是癌症化疗失败的主要原因之一,几乎所有的抗肿瘤药物在癌症患者体内应用一段时间后都会产生耐药性,从而降低其对癌细胞的杀伤作用^[5]。这种耐药性产生的机制可能与肿瘤负荷、肿瘤异质性,以及免疫抑制性微环境相关^[6-7]。此外,抗凋亡基因 Bcl-2 的过表达、凋亡相关蛋白 Caspase 的活性抑制,以及细胞受体信号通路的损伤,均可导致肿瘤细胞对凋亡的耐受性并促进死亡逃逸^[8-9],在这些多重机制的共同作用下,肿瘤展现出较强的抗凋亡能力。除了传统的治疗方法外,近年来免疫治疗也逐渐成为一种有广阔前景的癌症治疗方法。但自身免疫引起的狭窄抗癌谱和潜在的不良反应^[9-10]仍是免疫治疗临床应用的主要障碍,因此急需寻找新的肿瘤治疗方法。

微量金属元素在人类健康中扮演着重要角色,参与调节细胞代谢的多种功能^[11]。它们在维持渗透压和酸碱平衡、催化反应、信号通路激活、蛋白质和酶组成,以及生物分子靶向等方面具有重要作用^[12-13]。同时,微量金属元素蓄积也可以通过多种机制损害生物体,包括诱导细胞死亡^[14]。例如,以铁死亡(ferroptosis)为基础的癌症治疗具有巨大的潜力^[15]。铁死亡是一种铁和活性氧(reactive oxygen species, ROS)相关的调节性细胞死亡形式,其机制在于谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)活性下降,从而削弱细胞的抗氧化能力,导致脂质过氧化和代谢功能障碍,最终引发细胞死亡^[16-17]。

同样地,铜是人体中仅次于铁和锌的第三丰富必需微量元素^[12]。铜死亡(cuproptosis)是一种因线粒体内铜蓄积而引发的细胞死亡形式。细胞内铜靶向并结合线粒体三羧酸循环(TCA)中的脂酰化组分,促使脂酰化线粒体蛋白聚集,并减少铁-硫簇

还原诱导蛋白(Fe-S)的水平,造成蛋白质毒性应激并最终导致细胞死亡^[18-19]。铜死亡对肿瘤细胞的毒性与铁蛋白-1(FDX-1)水平、线粒体呼吸速率有关,并依赖于铜的利用率^[18]。这种铜介导的细胞死亡发生机制不同于所有其他已知的调节性细胞死亡机制,如凋亡、铁死亡、焦亡和程序性坏死^[20]。由于铜死亡在肿瘤治疗中的显著效果,铜及其引发的细胞死亡机制引起了广泛关注。基于铜的治疗策略在抑制肿瘤生长方面发挥着关键作用,为对化疗等传统疗法不敏感的肿瘤患者提供了新的治疗机会^[21-22]。

然而肿瘤细胞具有强大的自我调节能力,当金属离子分布发生异常时,细胞将启动自我调节机制,通过外排或内流的方式使其恢复至稳态^[23]。另外,金属离子循环持续时间短,对健康组织和肿瘤组织的区分力较弱,以及剂量限制性系统毒性,使微量金属元素无法直接应用于体内进行抗肿瘤治疗^[24]。因此,需要探索能将金属离子稳定递送进入肿瘤细胞的方式。

在过去的几十年里,纳米技术和纳米材料在癌症诊断和治疗中发挥了重要作用。纳米药物递送系统通过渗透性和保留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR),可以增加纳米药物在肿瘤中的积累^[25],改善细胞摄取,甚至控制肿瘤细胞中的药物释放,这使其成为抗癌药物递送的理想选择^[26]。除了通过EPR效应实现被动靶向给药外,纳米药物递送系统还可以通过特异性修饰实现主动靶向给药,比如基于pH、ROS等刺激的响应性纳米给药系统^[27-28]。

铜与纳米材料相结合的药物体系被认为是一种十分有前景的肿瘤治疗方法,通过主动或被动靶向既解决了铜离子毒性的问题,又保留了铜死亡的肿瘤治疗效果^[29]。在乳腺癌、前列腺癌等一系列肿瘤中,肿瘤组织和血清中的铜水平平均显著升高^[30-31]。本文将回顾铜死亡的特征及其潜在机制,同时讨论铜死亡相关肿瘤治疗方法及与多种疗法联合应用的潜力。

1 铜离子稳态

铜离子作为一种重要的微量元素,在促进人体代谢和支持生理功能方面扮演着不可或缺的角色^[12]。铜是多种关键代谢酶的辅因子比如单加氧酶、CCS蛋白、铜蓝蛋白等,这些酶驱动着广泛的生理过程^[32]。因此,人体铜水平必须维持在相对稳定的范围内,以确保正常的生命活动。

1.1 人体代谢水平

人体通过对铜的吸收和排泄来将血清铜离子浓度维持在 11.0~22.0 $\mu\text{mol/L}$ (70~140 $\mu\text{g/dL}$) 之间^[33]。在食物消化吸收过程中,铜以 Cu^{2+} 的形式存在于食物中,在进入小肠上皮细胞之前, Cu^{2+} 被金属还原酶吸附于细胞表面,并被还原为 Cu^+ ,随后通过小肠上皮细胞的铜转运蛋白 (CTR1) 被主动吸收;另一方面, Cu^{2+} 还能够在 Fe^{2+} 协助下,经二价金属离子转运体 1 (DMT1) 直接吸收^[34]。进入血液循环之后,铜离子通过与血浆蛋白(如人血清白蛋白、组氨酸铜复合物和铜蓝蛋白等运铜蛋白)结合,转运到各类器官和组织中被利用^[35]。

在体内,铜离子通过门静脉系统运输并储存在肝脏中,多余的铜离子则通过胆汁排泄到胃肠道随粪便一同排出^[36]。当铜摄入过多时,吸收减少且排泄增加;相反,当铜摄入不足时,内源性铜通过胆汁的排泄减少,铜的保留和重吸收增加。

1.2 细胞代谢水平

细胞中铜离子浓度的异常可导致诸如 Menkes 综合征、Wilson 病和神经退行性疾病等多种铜代谢相关疾病^[37]。为了维持细胞内的铜离子稳态,细胞建立了一个复杂的调节系统以控制铜的摄取、排泄和分配利用。

铜转运蛋白主要包括 CTR 家族和 Cu-ATP 酶。CTR1 (又称为 SLC31A1) 是具有铜离子特异性及高亲和力的金属转运体,负责细胞大部分铜离子的摄取^[38],CTR1 的表达依赖于细胞内外环境铜离子的浓度变化;而 Cu-ATP 酶(如 ATP7A、ATP7B 等)主要负责铜离子的排出,其位于细胞的反式高尔基体网络(TGN),它们利用 ATP 水解释放的自由能,将铜离子跨膜主动转运到 TGN 腔内^[39]。当细胞铜离子摄入过多时,ATP7A 和 ATP7B 会重新定位到细胞膜或细胞膜附近的内吞囊泡中,将铜离子转移到囊泡内,并通过胞吐的方式将铜释放到细胞外^[40]。在含有过氧化氢的癌细胞中, Cu^+ 通过类芬顿反应产生高反应性羟基自由基($\text{OH}\cdot$),增强脂质过氧化,对生物分子造成氧化损伤^[41]。因此,当细胞摄取铜离子之后,金属硫蛋白(MT)以及谷胱甘肽(GSH)作为细胞内金属螯合及存储蛋白,通过铜-硫代化合物相互作用螯合铜离子,从而保护细胞免受自由基的氧化损伤^[42]。同时,细胞内游离 Cu^+ 能够被铜伴侣蛋白(ATOX1、CCS、COX17)接收,然后运输到细胞各个细胞器中^[43]。其中,铜离子伴侣抗氧化剂 1 (ATOX1) 通过两个半胱氨酸残基结合 Cu^{+144} ,

一方面将 Cu^+ 运输至细胞核,使其与转录因子结合用以调控目的基因表达,另一方面则转运至反式高尔基体网络的 ATP7A、ATP7B 的金属结合位点以进一步输出 Cu^{+145} 。

铜-锌超氧化物歧化酶 1 (SOD1) 在催化自由基生成过氧化氢中发挥作用,并在维持细胞内 ROS 稳态中具有关键作用,其失活可引起 ROS 稳态的失衡,导致细胞死亡^[46]。铜伴侣蛋白 CCS 直接与铜离子相互作用,并将其转运至 SOD1 上的铜结合位点,参与 SOD1 活性中心的组成,从而激活 SOD1 维持胞内 ROS 稳态^[47]。

线粒体既是重要的铜储存库,也是细胞内主要的铜利用细胞器^[48]。细胞色素 C 氧化酶(COX)作为线粒体氧化呼吸链中的复合体 IV,是氧化磷酸化的重要组成部分^[49]。细胞色素 C 氧化酶铜伴侣蛋白 17 (COX17)、合成细胞色素 C 氧化酶 SCO1 和 SCO2 等伴侣蛋白通过储存或递送铜离子参与 COX 的组成和功能^[50]。另外,线粒体铜转运蛋白 (SLC25A3) 将多余的铜输出线粒体^[51]。细胞内铜离子稳态的维持依赖于这些蛋白之间的相互作用,铜离子稳态的失调可能导致细胞代谢紊乱甚至细胞死亡。铜离子细胞内转运概述见图 1^[38-39,44,47,50-51]。

2 铜死亡相关机制

从机制上讲,铜离子水平的升高不仅会诱导 ROS 的产生,并加剧基因组的不稳定性,同时影响肿瘤相关的信号转导事件^[52-53]。因此,与正常组织相比,轻度升高的铜离子水平有助于肿瘤的增殖和转移^[53]。当铜离子浓度超过某个阈值时,铜基化合物通过诱导多种类型的细胞死亡(如凋亡、类凋亡、焦亡、铁死亡)而展现出抗癌活性^[20]。

随着研究的深入,发现铜离子抗癌机制不仅仅局限于凋亡、铁死亡等经典途径。2022年, Tsvetkov 等^[18]提出并证实了一种新型的铜依赖性细胞死亡方式——铜死亡。他们通过使用载铜药物伊利司莫将铜离子靶向输送至肿瘤细胞线粒体内结合三羧酸循环中的脂酰化部分,从而引起线粒体脂酰化蛋白的聚集和 Fe-S 簇蛋白的丢失,触发细胞蛋白毒性应激。这一发现挑战了铜离子诱导的细胞死亡完全归因于 ROS 的产生这一传统观点^[16]。

2.1 分子水平

线粒体铁氧化还原蛋白 FDX-1 作为含铁硫簇蛋白家族的一员,通常扮演电子供体角色,介导多种代谢途径之间的电子转移,并在铁硫簇蛋白与类

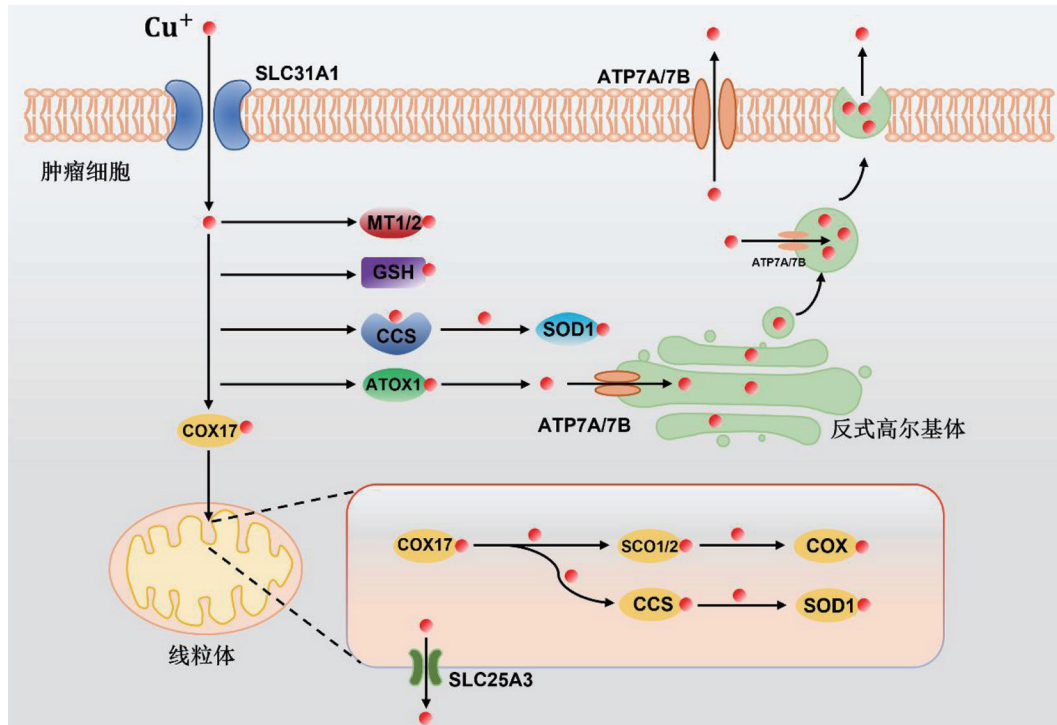


图1 铜离子细胞稳态示意图

固醇激素的生物合成、蛋白质修饰等基本反应中发挥重要作用^[54]。蛋白质硫辛酰化修饰能够影响蛋白质的结构和功能，从而调节膜受体、离子通道、酶促反应、信号转导和细胞黏附等多种生理过程^[55]。FDX-1作为蛋白质硫辛酰化修饰的上游调节因子，通过结合硫辛酰合酶(LIAS)直接调节二氢硫辛酰转乙酰基酶(DLAT)的硫辛酰化^[56]，而DLAT是线粒体三羧酸循环关键酶——丙酮酸脱氢酶复合体组成成分之一，影响线粒体能量供应。

当COX17将铜离子递送入线粒体之后，FDX-1还能将Cu²⁺还原为更具毒性的Cu⁺，抑制Fe-S簇蛋白合成并破坏其稳定性，从而影响细胞能量代谢、生物合成以及DNA复制与修复等过程^[18, 57]。另外，线粒体内过度积累的Cu⁺与硫辛酰化DLAT结合，诱导DLAT的异常寡聚化从而导致细胞蛋白毒性，诱导细胞死亡^[18]。另外，DLAT的寡聚进一步影响线粒体三羧酸循环，干扰肿瘤细胞ATP供应。热休克蛋白70(HSP70)充当分子伴侣，促进新生蛋白的正确翻译折叠和组装成大分子结构，其表达水平可以反映新生蛋白质的合成速率^[58]。在铜离子蓄积的细胞中，HSP70作为蛋白毒性应激的标志物显著增加，并随着铜离子浓度的增加而逐渐升高^[59]。FDX-1、LIAS以及DLAT这三种关键因子在铜死亡机制中发挥着重要作用。铜死亡机制概述

见图2^[18, 56-57, 60]。

2.2 细胞水平

铜死亡引起的细胞及细胞器形态学变化与铁死亡类似，主要包括细胞膜破裂、线粒体肿胀，以及内质网损伤。

经过铜处理的胚胎视网膜细胞，其内质网和线粒体结构遭到破坏，线粒体明显肿胀、空泡化、内膜减少并形成大液泡，线粒体内膜嵴结构消失，内质网呈现松散形态。这些变化表明，在细胞经历铜死亡后，线粒体的功能可能受到损害或彻底破坏^[60-61]。此外，Lu等^[62]通过合成线粒体靶向铜死亡诱导剂TPP-CuET发现，经过TPP-CuET处理后的细胞破裂数量增加，细胞膜的完整性被破坏，细胞内容物也被释放。这些现象与细胞凋亡所引起的形态学变化有显著不同，凋亡通常导致细胞萎缩、核固缩碎裂以及凋亡小体形成；重要的是，凋亡过程中细胞膜的完整性得以维持^[63]。

3 促进肿瘤铜死亡的新兴纳米疗法

近年来，随着纳米技术的发展，许多纳米材料在生物医学领域展现出了良好的应用前景，尤其是在药物传递和癌症治疗方面。将抗癌药物装载于纳米颗粒中可以有效延长其在体内的循环时间，并通过靶向输送或EPR效应，增加药物在肿瘤部位的

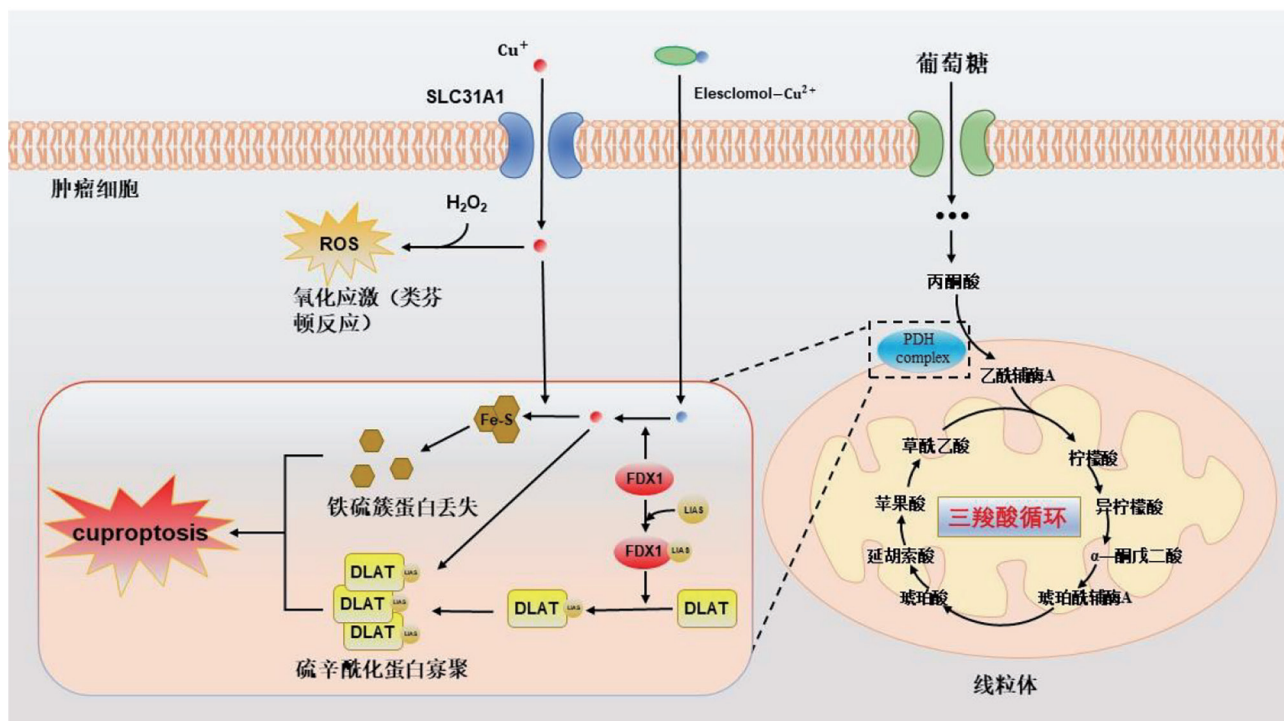


图2 铜死亡机制示意图

积累,从而改善细胞摄取效率,甚至实现对肿瘤细胞中药物合成与释放的精确控制^[64]。

3.1 针对铜稳态的治疗方式

相对正常细胞,铜离子在肿瘤细胞中明显富集,这是因为癌细胞需要更多的铜来支持其快速增殖和保持生物活性^[65]。事实上,在肿瘤低氧微环境的条件下,铜离子通过调节低氧诱导因子1(HIF-1)的转录活性^[66],激活多种血管生成因子如血管内皮细胞生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素1(IL-1)等,刺激内皮细胞从 G_0 期进入到 G_1 期,赋予其增殖和迁移的能力,从而促进血管生成^[67]。因此,铜的耗竭疗法通过抑制肿瘤血管生成来发挥作用,诱导细胞周期停止在 G_0 期。此外,ATOX1在铜的激活作用下经历核易位和结合DNA,以促进增殖相关蛋白cyclin D1的表达,这一过程也介导了铜对细胞增殖的影响^[68]。另外,铜离子通过Cu-MEK1相互作用增强ERK1/2的MEK1磷酸化,从而促进了丝裂原活化激酶(MAPK)通路的激活,而该通路在肿瘤生长中发挥着重要作用^[69]。

鉴于这一点,通过破坏细胞内铜离子的稳态以改变其浓度,成为一个有效的癌症治疗潜在方法。目前,已经开发出一些耗竭铜离子以诱导癌细胞凋亡的铜耗竭疗法。例如,Cui等^[70]设计了一种耗铜

纳米颗粒,可以诱导三阴性乳腺癌细胞铜耗竭,导致线粒体膜电位受损、内源性抗氧化剂减少和氧化应激增强,最终引发癌细胞的凋亡。另外,Li等^[71]利用稳定的铜整合剂浴铜灵二磺酸二钠盐合物来消耗真皮乳头细胞内铜离子,引起GSH缺失和GPX4失活,并且铜离子的消耗降低了真皮乳头细胞对铁死亡诱导剂erastin的敏感性。

除了铜耗竭疗法外,铜蓄积疗法引起的铜死亡如今正成为研究热点。铜离子蓄积诱导的细胞毒性往往局限在氧化应激上,即铜离子与肿瘤微环境中浓度较高的过氧化氢反应(类芬顿反应),产生过量的ROS^[72]。与铜耗竭对肿瘤生长及增殖的影响以及铜蓄积类芬顿反应相比,铜死亡主要依赖其卓越的蛋白毒性,导致肿瘤细胞线粒体损伤,最终引发非凋亡程序性细胞死亡。本文总结了几种针对铜离子细胞转运的肿瘤治疗方法。首先,铜离子载体是一类可逆结合铜离子的脂溶性分子,如双硫仑(DSF)、伊利司莫(ES)以及双缩氨基硫脲类似物等,这些载体能够更有效、方便、迅速地将更多的铜离子直接转运到肿瘤细胞中,从而触发铜死亡并发挥抗癌活性^[73]。Wu等^[74]开发了一种基于肉桂醛和聚乙二醇的活性氧响应聚合物,用以包封ES-Cu化合物,制成纳米颗粒ECPCP。当ECPCP被肿瘤细胞摄取后,释放的铜离子不仅诱导细胞铜死亡,

还可通过诱导 GSH 减少和 ROS 产生, 介导免疫原性细胞死亡 (ICD), 从而激活免疫应答^[74]。第二, SLC31A1 作为铜离子跨膜转运的重要通道, 通过靶向 SLC31A1 上游调节因子, 增强 SLC31A1 的表达, 是提升铜死亡治疗效果的另一策略。Qiu 等^[75] 在研究肿瘤化疗药物顺铂的常见副作用——急性肾损伤 (AKI) 时发现, 顺铂诱导 AKI 的同时引起了铜死亡和线粒体功能障碍, 并伴有 SLC31A1 的上调。第三, 细胞内 GSH 水平是调节铜死亡的重要因素之一, 降低细胞内 GSH 含量可增强铜死亡效果。丁硫胺酸亚砷胺 (BSO) 能够耗竭细胞内的 GSH, 提高细胞氧化应激水平^[76]。Huang 等^[77] 通过这一机制设计了一种金属有机框架纳米剂, 在铜基 MOF 的基础上, 装载 BSO 以及过氧化氢酶 (CAT), 在消耗 GSH 的同时还能够缓解肿瘤缺氧的微环境。第四, ATP7A、ATP7B 作为细胞输出铜的主要转运体, 抑制这两者能够阻止铜外排, 从而提高胞内铜离子水平。已知的 ATP7A、ATP7B 抑制剂主要包括 CID2011756 (蛋白激酶 D 抑制剂)^[78]、临床常用药物奥美拉唑^[79]、曲尼斯特、替米沙坦、两性霉素 B^[80] 等。最后, 铜伴侣蛋白 ATOX1、CCS 通过将铜离子转运至高尔基体与 SOD1, 降低铜离子毒性。因此, 抑制 ATOX1、CCS 的功能, 理论上也是一种有效增强铜死亡的策略。DC_AC50 作为 ATOX1、CCS 的小分子抑制剂, 可以通过结合 ATOX1 和 CCS 的铜转运界面, 阻断铜离子在细胞内的转运, 抑制肿瘤细胞增殖而不影响正常细胞的存活^[81]。

3.2 联合传统疗法

目前, 化疗仍然是癌症非手术治疗方法中最主要的选择之一。然而, 化疗药物的一些不足之处限制了其治疗效果, 例如理化性质较差 (溶解度低、稳定性差)、治疗窗较窄、靶向肿瘤能力不足、易产生耐药性等^[6-7]。因此, 化疗与其他治疗方式的联合应用已成为癌症治疗的一个显著趋势^[82]。近年来, 基于纳米药物递送系统的化疗与铜离子融合, 展现出一种颇具前景的策略。铜死亡引起的 DLAT 寡聚通过诱导 mTOR 磷酸化来增加多西他赛化疗敏感性并抑制自噬, 从而有效抑制肿瘤细胞增殖^[83]。顺铂通过与 DNA 相互作用导致 DNA 损伤和细胞凋亡, 但是细胞内的 DNA 修复酶 1 能够通过修复 DNA 降低顺铂的疗效^[84]。Lu 等^[85] 使用牛血清白蛋白作为纳米载体, 将铜离子、双硫仑通过仿生矿化制备纳米药物。在因肿瘤细胞 GSH 过表达而产生顺铂耐药的 A549/DDP 细胞中, 该纳米药

物显示出显著的细胞毒性。铜离子在消耗 GSH 的同时, 诱导了 A549/DDP 细胞中的铜死亡和 DNA 损伤, 提供了一种潜在的治疗手段来逆转癌症化疗中的顺铂耐药性^[85]。

肿瘤免疫疗法是一个尚未完全被了解的复杂过程, 这种新兴的肿瘤疗法面临着巨大的挑战, 例如靶向疗效低, 以及免疫治疗药物的内在毒性等^[9], 这可能导致严重的炎症和自身免疫性疾病^[86]。在膀胱肿瘤的治疗中, 铜离子的持续增加不仅诱导氧化应激与铜死亡, 还促使癌细胞 PD-L1 mRNA 和蛋白表达上调。另一方面, 铜死亡还可以刺激肿瘤相关巨噬细胞从免疫抑制性 M2 表型向免疫刺激性 M1 表型转变, 并抑制髓源性抑制细胞的聚集^[87]。细胞内铜的积累使 GSH 水平降低, 并通过引起的肌浆网钙泵 SERCA 的谷胱甘肽化而降低 SERCA 的活性, 这阻止了细胞质 Ca^{2+} 重新被吸收到内质网, 导致胞质 Ca^{2+} 升高, 激活转录因子 NF- κ B, 调节 PD-L1 的转录并上调其表达水平^[88]。这为铜死亡和免疫治疗之间的协同作用及其促进机制奠定了基础。

3.3 联合光疗、声疗等新兴疗法

光疗是一种基于光的治疗方法, 广泛应用于肿瘤、传染病以及皮肤病等疾病的治疗^[89]。光动力学 (photodynamic therapy, PDT) 和光热 (photothermal therapy, PTT) 疗法是两种最常见的光疗形式, 它们通过光和光敏剂产生 ROS 或使局部温度升高以诱导蛋白变性, 达到抗肿瘤效果^[90]。由于铜离子的独特生物学性质, 铜基纳米具有良好的红外吸收和优异的光热性能^[91]。超氧阴离子可以将 Cu^{2+} 还原为 Cu^+ , 一些特殊的光敏剂已被证明能通过光动力反应有效产生超氧阴离子^[92]。不仅如此, ROS、超氧阴离子的产生也会加速 Fe-S 簇蛋白的丢失和 GSH 的消耗, 从而进一步增强癌细胞中的铜死亡^[93]。Ning 等^[94] 构建了一种血小板膜包被的氧化亚铜纳米颗粒 / 负载 I 型 AIE 光敏剂仿生系统 (PTC), 用于介导铜死亡以实现肿瘤抑制。PTC 在酸性条件下迅速降解, 释放铜离子; 另外在光照射下, 该光敏剂迅速进入细胞膜并产生 $\cdot OH$ 、ROS 以消耗 GSH 并降低 ATP7A、ATP7B 的活性抑制铜外排, 积累的铜会导致 DLAT 蛋白寡聚和 Fe-S 簇蛋白丢失, 从而导致蛋白毒性应激并最终导致肿瘤细胞发生铜死亡^[94]。光疗引起的肿瘤组织损伤会在原位产生肿瘤免疫反应, 刺激机体免疫力, 抑制肿瘤复发^[95]。此外, 铜死亡也能够促进 PD-L1 表达上调, 因此光疗不仅能提高肿瘤

细胞对铜死亡的敏感性,还有助于与铜死亡联合作用以促进免疫应答。

相比于光动力,声动力学疗法 (sonodynamic therapy, SDT) 有着独特的机械效应以及更高的组织穿透性,能够到达更深层次的肿瘤^[96]。SDT 通过声敏剂和低强度超声协同作用,引起空化效应、声致发光、声敏剂热解等产生 ROS,这与 PDT 类似^[97]。另外,空化气泡在塌陷过程中会产生强烈的冲击波以及高温、高压,造成细胞的机械损伤^[98]。Chen 等^[99]制备了铜掺杂的 ZIF-8 (Cu@ZIF-8),然后封装声敏剂 Ce6 和全氟碳化合物 PFC,生成纳米机器人。在超声激活过程中,氧气的存在对于 ROS 产生至关重要。因此,肿瘤低氧微环境在很大程度上限制了 SDT 的治疗效果。一方面铜可以通过类芬顿反应提高肿瘤细胞 ROS 的水平^[100],另一方面铜死亡诱导蛋白质毒性应激和代谢调节,共同增强肿瘤细胞死亡,进一步放大声动力学效应,从而比单独的 SDT 具有更好的治疗效果^[99]。此外,SDT 还可以增加癌细胞对铜的通透性,促进更深层次的渗透和治疗效果^[101]。总之,探索超声诱导的纳米系统对铜死亡的影响仍然是一个未被充分探索但前景广阔的研究方向。

3.4 多模式联合治疗

由于肿瘤受多因素干扰,单一的治疗方式往往无法满足不同患者的个体需求。因此,将铜死亡与两种或多种治疗方法结合,形成多模式肿瘤联合治疗 (multimodal combination therapy, MCT) 策略,展现了良好的前景^[102]。例如,Liang 等^[103]设计了一种含光敏剂酞菁锌 (ZnPc)、化疗药物阿霉素 (DOX)、免疫抑制剂 1-MT 以及 Cu²⁺ 的纳米药物,该策略整合了 PDT、化疗、免疫治疗和铜死亡,以实现协同抗肿瘤效果。ZnPc 与 DOX 通过一种易被 ROS 断裂的酮缩硫醇 (TK) 相连接组成前药 ZnPc-TK-DOX;随后,借助近红外激光照射激活 PDT,产生 ROS,导致 TK 键迅速断裂,使纳米药物迅速解体并释放 DOX;铜离子诱导酯酰化的 DLAT 寡聚、Fe-S 蛋白丢失,导致铜死亡;释放的 1-MT 通过抑制肿瘤免疫治疗小分子 IDO-1 介导的色氨酸降解来逆转免疫抑制性肿瘤微环境^[104]。不仅如此,光动力疗法以及铜死亡能够增强免疫原性细胞死亡,进一步诱导肿瘤内的抗肿瘤免疫反应^[103]。

这种多模式联合治疗将多种治疗策略整合到一个纳米系统中,比起单一的治疗方式展示出明显的优势,但其潜在风险可能会阻碍其进一步临床应用。

首先,更多的治疗药物或方法组合可能增加毒副作用。因此,合理设计治疗组合需要考虑多方面的问题,比如药物独特的理化性质、药动学等。铜死亡和光疗或声疗的结合可能具有较低的潜在毒性风险,因为大多数光敏剂或声敏剂在没有激光或超声的作用下具有良好的生物安全性^[105]。然而,铜死亡与化疗或免疫治疗等全身治疗的结合,可能会导致更显著的全身毒性^[106-107]。此外,虽然纳米药物设计有独特的纳米递送系统,但大多数纳米药物仍遵循三个基本原则:(1)高渗透和高保留效应;(2)长循环纳米药物可以减少体内网状内皮系统的清除;(3)纳米载体有助于递送不同的抗肿瘤药物,从而提高药物的疗效并降低副作用^[108]。相比于动物模型,人体是否也能通过 EPR 效应增加纳米药物在肿瘤细胞的积累尚需要验证^[109]。虽然大部分研究未在动物模型中发现严重的毒副作用,但在癌症长疗程的治疗中,多模式联合治疗的毒副作用还需进一步研究。

4 结论与展望

尽管肿瘤治疗已经取得了显著进展,但战胜癌症的道路仍然漫长。目前的治疗方案在临床环境中尚未令人满意。因此,将新兴的肿瘤治疗方法与传统疗法相结合已成为新趋势。铜是一把双刃剑:一方面,铜是许多酶的必需辅因子,维持人体代谢和功能;另一方面,过量的铜可诱导氧化应激,导致细胞死亡。铜死亡作为一种新型铜依赖的细胞死亡方式,愈发受到关注,为铜诱导细胞死亡与线粒体代谢之间的串扰提供了全新的视角,加深了我们对铜生物学的理解,并为未来细胞死亡机制、肿瘤治疗手段的研究提供了新思路。除此之外,随着纳米技术在肿瘤领域内的飞速发展,其优异的药物递送能力为肿瘤铜死亡纳米药物的发展提供了新的契机。

尽管基于铜死亡的纳米治疗剂的潜在临床应用前景广阔,但仍面临挑战。首先,铜死亡对细胞信号转导通路的影响尚未充分探究,诱导的硫辛酰化蛋白毒性应激如何进一步诱导肿瘤细胞死亡仍需深入探讨。其次,需要充分研究铜死亡的潜在毒副作用,以确保其能够特异性地诱发肿瘤细胞的线粒体损伤,同时避免对正常细胞造成伤害。此外,铜死亡仅在乳腺癌、前列腺癌等部分肿瘤中得到验证,还需要对不同癌症谱系进行充分研究。铜死亡与癌症之间的相关性仍需要进一步探索,强调在癌症治疗中靶向铜离子的临床试验的重要性。最后,

克服生物体对纳米材料稳定性和活性的干扰, 保持其良好的生物相容性和生物降解性仍是一个难题, 纳米材料的生物效应和安全性研究不仅是其生物医学应用的重要组成部分, 也是纳米生物医学应用的巨大挑战。

本文综述了该领域的最新发展趋势, 特别强调了基于铜死亡的纳米治疗药物的发展以及将铜死亡与纳米药物递送系统相结合, 为未来的抗癌药物的开发提供了新的研究方向, 这将在未来肿瘤治疗中展现出良好的应用前景。

[参 考 文 献]

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74: 229-63
- [2] Zonouzi SK, Razi S, Rezaei N. Introduction to cancer treatment[M]. Cham: Springer International Publishing, 2023: 1-28
- [3] Yang J, Dai D, Zhang X, et al. Multifunctional metal-organic framework (MOF)-based nanoplatfoms for cancer therapy: from single to combination therapy. *Theranostics*, 2023, 13: 295-323
- [4] Gielecińska A, Kciuk M, Yahya EB, et al. Apoptosis, necroptosis, and pyroptosis as alternative cell death pathways induced by chemotherapeutic agents? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878: 189024
- [5] Zhang L, Li Y, Hu C, et al. CDK6-PI3K signaling axis is an efficient target for attenuating ABCB1/P-gp mediated multi-drug resistance (MDR) in cancer cells. *Mol Cancer*, 2022, 21: 103
- [6] Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature*, 2019, 575: 299-309
- [7] Gara SK, Lack J, Zhang L, et al. Metastatic adrenocortical carcinoma displays higher mutation rate and tumor heterogeneity than primary tumors. *Nat Commun*, 2018, 9: 4172
- [8] Su J, Zhou L, Xia M, et al. Bcl-2 family proteins are involved in the signal crosstalk between endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction in tumor chemotherapy resistance. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 234370
- [9] Peng F, Liao M, Qin R, et al. Regulated cell death (RCD) in cancer: key pathways and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 286
- [10] Winer A, Bodor JN, Borghaei H. Identifying and managing the adverse effects of immune checkpoint blockade. *J Thorac Dis*, 2018, 10: S480-S9
- [11] Sun Z, Shao Y, Yan K, et al. The link between trace metal elements and glucose metabolism: evidence from zinc, copper, iron, and manganese-mediated metabolic regulation. *Metabolites*, 2023, 13: 1048
- [12] Wechselberger C, Messner B, Bernhard D. The role of trace elements in cardiovascular diseases. *Toxics*, 2023, 11: 956
- [13] Waldron KJ, Rutherford JC, Ford D, et al. Metalloproteins and metal sensing. *Nature*, 2009, 460: 823-30
- [14] Xie L, Zhang Y, Huang A, et al. Electrostatic adsorption and cytotoxicity of cellulose nanocrystals with loading trace metal elements. *Macromol Biosci*, 2022, 22: 2100318
- [15] Li J, Cao F, Yin H, et al. Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 88
- [16] Zhang R, Chen J, Wang S, et al. Ferroptosis in cancer progression. *Cells*, 2023, 12: 1820
- [17] Jiang X, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 266-82
- [18] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. *Science*, 2022, 375: 1254-61
- [19] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 378
- [20] Zhang C, Liu N. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in the occurrence and development of ovarian cancer. *Front Immunol*, 2022, 13: 920059
- [21] Wang Y, Chen Y, Zhang J, et al. Cuproptosis: a novel therapeutic target for overcoming cancer drug resistance. *Drug Resist Updat*, 2023, 72: 101018
- [22] Wang W, Mo W, Hang Z, et al. Cuproptosis: harnessing transition metal for cancer therapy. *ACS Nano*, 2023, 17: 19581-99
- [23] Liu Y, Zhang M, Bu W. Bioactive nanomaterials for ion-interference therapy. *J Drug Target*, 2023, 31: 612-22
- [24] Xu L, Peng M, Gao T, et al. Nanoenabled intracellular metal ion homeostasis regulation for tumor therapy. *Adv Sci*, 2024, 11: 2306203
- [25] Ejigah V, Owoseni O, Bataille-Backer P, et al. Approaches to improve macromolecule and nanoparticle accumulation in the tumor microenvironment by the enhanced permeability and retention effect. *Polymers*, 2022, 14: 2601
- [26] Chen Q, Liu G, Liu S, et al. Remodeling the tumor microenvironment with emerging nanotherapeutics. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39: 59-74
- [27] Xiao R, Zhou G, Wen Y, et al. Recent advances on stimuli-responsive biopolymer-based nanocomposites for drug delivery. *Compos Part B Eng*, 2023, 266: 111018
- [28] Liu Y, Yang Z, Huang X, et al. Glutathione-responsive self-assembled magnetic gold nanowreath for enhanced tumor imaging and imaging-guided photothermal therapy. *ACS Nano*, 2018, 12: 8129-37
- [29] Huang RX, Zhou PK. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 60
- [30] Lelièvre P, Sancey L, Coll JL, et al. The multifaceted roles of copper in cancer: a trace metal element with dysregulated metabolism, but also a target or a bullet for therapy. *Cancers*, 2020, 12: 3594
- [31] Kim KI, Jang SJ, Park JH, et al. Detection of increased

- 64Cu uptake by human copper transporter 1 gene overexpression using PET with 64CuCl₂ in human breast cancer xenograft model. *J Nucl Med*, 2014, 55: 1692-8
- [32] Festa RA, Thiele DJ. Copper: an essential metal in biology. *Curr Biol*, 2011, 21: R877-83
- [33] Toro-Román V, Siquier-Coll J, Bartolomé I, et al. Copper concentration in erythrocytes, platelets, plasma, serum and urine: influence of physical training. *J Int Soc Sports Nutr*, 2021, 18: 1-8
- [34] Zimmnicka AM, Ivy K, Kaplan JH. Acquisition of dietary copper: a role for anion transporters in intestinal apical copper uptake. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300: C588-99
- [35] Chen X, Cai Q, Liang R, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 105
- [36] Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. *Copper Biomed Pharmacother*, 2003, 57: 386-98
- [37] Goodman VL, Brewer GJ, Merajver SD. Copper deficiency as an anti-cancer strategy. *Endocr Relat Cancer*, 2004, 11: 255-63
- [38] Guo J, Sun Y, Liu G. The mechanism of copper transporters in ovarian cancer cells and the prospect of cuproptosis. *J Inorg Biochem*, 2023, 247: 112324
- [39] Tadini-Buoninsegni F, Smeazzetto S. Mechanisms of charge transfer in human copper ATPases ATP7A and ATP7B. *IUBMB Life*, 2017, 69: 218-25
- [40] Furukawa T, Komatsu M, Ikeda R, et al. Copper transport systems are involved in multidrug resistance and drug transport. *Curr Med Chem*, 2008, 15: 3268-78
- [41] Saporito-Magriñá CM, Musacco-Sebio RN, Andrieux G, et al. Copper-induced cell death and the protective role of glutathione: the implication of impaired protein folding rather than oxidative stress. *Metallomics*, 2018, 10: 1743-54
- [42] Rensburg MJ, Van Rooy M, Bester MJ, et al. Oxidative and haemostatic effects of copper, manganese and mercury, alone and in combination at physiologically relevant levels: an *ex vivo* study. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38: 419-33
- [43] Kim BE, Nevitt T, Thiele DJ. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. *Nat Chem Biol*, 2008, 4: 176-85
- [44] Kamiya T, Takeuchi K, Fukudome S, et al. Copper chaperone antioxidant-1, Atox-1, is involved in the induction of SOD3 in THP-1 cells. *Biomaterials*, 2018, 31: 61-8
- [45] Polishchuk EV, Concilli M, Iacobacci S, et al. Wilson disease protein ATP7B utilizes lysosomal exocytosis to maintain copper homeostasis. *Dev Cell*, 2014, 29: 686-700
- [46] Dong X, Zhang Z, Zhao J, et al. The rational design of specific SOD1 inhibitors via copper coordination and their application in ROS signaling research. *Chem Sci*, 2016, 7: 6251-62
- [47] Casareno RLB, Waggoner D, Gitlin JD. The copper chaperone CCS directly interacts with copper/zinc superoxide dismutase. *J Biol Chem*, 1998, 273: 23625-8
- [48] Zhu S, Zhou W, Niu Y, et al. COX17 restricts renal fibrosis development by maintaining mitochondrial copper homeostasis and restoring complex IV activity. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44: 2091-102
- [49] Vercellino I, Sazanov LA. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 141-61
- [50] Dodani SC, Leary SC, Cobine PA, et al. A targetable fluorescent sensor reveals that copper-deficient SCO1 and SCO2 patient cells prioritize mitochondrial copper homeostasis. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 8606-16
- [51] McCann C, Quinteros M, Adelugba I, et al. The mitochondrial Cu⁺ transporter PiC2 (SLC25A3) is a target of MTF1 and contributes to the development of skeletal muscle *in vitro*. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 1037941
- [52] Aubert L, Nandagopal N, Steinhart Z, et al. Copper bioavailability is a KRAS-specific vulnerability in colorectal cancer. *Nat Commun*, 2020, 11: 3701
- [53] Guo J, Cheng J, Zheng N, et al. Copper promotes tumorigenesis by activating the PDK1-AKT oncogenic pathway in a copper transporter 1 dependent manner. *Adv Sci*, 2021, 8: 2004303
- [54] Cai K, Tonelli M, Frederick RO, et al. Human mitochondrial ferredoxin 1 (FDX1) and ferredoxin 2 (FDX2) both bind cysteine desulfurase and donate electrons for iron-sulfur cluster biosynthesis. *Biochemistry*, 2017, 56: 487-99
- [55] Shang S, Liu J, Hua F. Protein acylation: mechanisms, biological functions and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 396
- [56] Dreishpoon MB, Bick NR, Petrova B, et al. FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS. *J Biol Chem*, 2023, 299: 105046
- [57] Xie J, Yang Y, Gao Y, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers. *Mol Cancer*, 2023, 22: 46
- [58] Belenichev IF, Aliyeva OG, Popazova OO, et al. Involvement of heat shock proteins HSP70 in the mechanisms of endogenous neuroprotection: the prospect of using HSP70 modulators. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1131683
- [59] Karouna-Renier NK, Zehr JP. Short-term exposures to chronically toxic copper concentrations induce HSP70 proteins in midge larvae (*Chironomus tentans*). *Sci Total Environ*, 2003, 312: 267-72
- [60] Zhao G, Sun HJ, Zhang T, et al. Copper induce zebrafish retinal developmental defects via triggering stresses and apoptosis. *Cell Commun Signal*, 2020, 18: 1-14
- [61] Pei P, Wang Y, Shen W, et al. Oxygen-driven cuproptosis synergizes with radiotherapy to potentiate tumor immunotherapy. *Aggregate*, 2024, 5: e484
- [62] Lu Y, Fan X, Pan Q, et al. A mitochondria-targeted anticancer copper dithiocarbamate amplifies immunogenic cuproptosis and macrophage polarization. *J Mater Chem B*, 2024, 12: 2006-14

- [63] Kessel D. Photodynamic therapy: apoptosis, paraptosis and beyond. *Apoptosis*, 2020, 25: 611-5
- [64] Shi J, Kantoff PW, Wooster R, et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 20-37
- [65] Gupte A, Mumper RJ. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35: 32-46
- [66] Wu Z, Zhang W, Kang YJ. Copper affects the binding of HIF-1 α to the critical motifs of its target genes. *Metallomics*, 2019, 11: 429-38
- [67] Nasulewicz A, Opolski A. The role of copper in tumor angiogenesis -- clinical implications. *Postepy Hig Med Dosw*, 2002, 56: 691-705
- [68] Itoh S, Kim HW, Nakagawa O, et al. Novel role of antioxidant-1 (Atox1) as a copper-dependent transcription factor involved in cell proliferation. *J Biol Chem*, 2008, 283: 9157-67
- [69] Brady DC, Crowe MS, Turski ML, et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. *Nature*, 2014, 509: 492-6
- [70] Cui L, Gouw AM, LaGory EL, et al. Mitochondrial copper depletion suppresses triple-negative breast cancer in mice. *Nat Biotechnol*, 2021, 39: 357-67
- [71] Li F, Wu X, Liu H, et al. Copper depletion strongly enhances ferroptosis via mitochondrial perturbation and reduction in antioxidative mechanisms. *Antioxidants*, 2022, 11: 2084
- [72] Jia C, Guo Y, Wu FG. Chemodynamic therapy via fenton and fenton-like nanomaterials: strategies and recent advances. *Small*, 2022, 18: 2103868
- [73] Oliveri V. Biomedical applications of copper ionophores. *Coord Chem Rev*, 2020, 422: 213474
- [74] Wu H, Zhang Z, Cao Y, et al. A self-amplifying ROS-responsive nanoplatform for simultaneous cuproptosis and cancer immunotherapy. *Adv Sci*, 2024: 2401047
- [75] Qiu Z, Liu Q, Wang L, et al. The copper transporter, SLC31A1, transcriptionally activated by ELF3, imbalances copper homeostasis to exacerbate cisplatin-induced acute kidney injury through mitochondrial dysfunction. *Chem Biol Interact*, 2024, 393: 110943
- [76] Varnes ME, Biaglow JE, Roizin-Towle L, et al. Depletion of intracellular GSH and NPSH by buthionine sulfoximine and diethyl maleate: factors that influence enhancement of aerobic radiation response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984, 10: 1229-33
- [77] Huang QX, Liang JL, Chen QW, et al. Metal-organic framework nanoagent induces cuproptosis for effective immunotherapy of malignant glioblastoma. *Nano Today*, 2023, 51: 101911
- [78] Janardhanan P, Somasundaran AK, Balakrishnan AJ, et al. Sensitization of cancer cells towards cisplatin and carboplatin by protein kinase D inhibitors through modulation of ATP7A/B (copper transport ATPases). *Cancer Treat Res Commun*, 2022, 32: 100613
- [79] Matsui MS, Petris MJ, Niki Y, et al. Omeprazole, a gastric proton pump inhibitor, inhibits melanogenesis by blocking ATP7A trafficking. *J Invest Dermatol*, 2015, 135: 834-41
- [80] Mariniello M, Petruzzelli R, Wanderlingh LG, et al. Synthetic lethality screening identifies FDA-approved drugs that overcome ATP7B-mediated tolerance of tumor cells to cisplatin. *Cancers*, 2020, 12: 608
- [81] Wang J, Luo C, Shan C, et al. Inhibition of human copper trafficking by a small molecule significantly attenuates cancer cell proliferation. *Nat Chem*, 2015, 7: 968-79
- [82] Shan X, Li S, Sun B, et al. Ferroptosis-driven nanotherapeutics for cancer treatment. *J Control Release*, 2020, 319: 322-32
- [83] Wen H, Qu C, Wang Z, et al. Cuproptosis enhances docetaxel chemosensitivity by inhibiting autophagy via the DLAT/mTOR pathway in prostate cancer. *FASEB J*, 2023, 37: e23145
- [84] Zhang T, Li X, Wu L, et al. Enhanced cisplatin chemotherapy sensitivity by self-assembled nanoparticles with Olaparib. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1364975
- [85] Lu Y, Pan Q, Gao W, et al. Reversal of cisplatin chemotherapy resistance by glutathione-resistant copper-based nanomedicine via cuproptosis. *J Mater Chem B*, 2022, 10: 6296-306
- [86] Kroschinsky F, Stölzel F, von Bonin S, et al. New drugs, new toxicities: severe side effects of modern targeted and immunotherapy of cancer and their management. *Crit Care*, 2017, 21: 1-11
- [87] Guo B, Yang F, Zhang L, et al. Cuproptosis induced by ROS responsive nanoparticles with elesclomol and copper combined with α PD-L1 for enhanced cancer immunotherapy. *Adv Mater*, 2023, 35: 2212267
- [88] Byun JK, Park M, Lee S, et al. Inhibition of glutamine utilization synergizes with immune checkpoint inhibitor to promote antitumor immunity. *Mol Cell*, 2020, 80: 592-606
- [89] Wilson BC, Weersink RA. The Yin and Yang of PDT and PTT. *Photochem Photobiol*, 2020, 96: 219-231
- [90] Overchuk M, Weersink RA, Wilson BC, et al. Photodynamic and photothermal therapies: synergy opportunities for nanomedicine. *ACS Nano*, 2023, 17: 7979-8003
- [91] Zhuo X, Liu Z, Aishajiang R, et al. Recent progress of copper-based nanomaterials in tumor-targeted photothermal therapy/photodynamic therapy. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 2293
- [92] Li C, Goetz V, Chiron S. Peroxydisulfate activation process on copper oxide: Cu (III) as the predominant selective intermediate oxidant for phenol and waterborne antibiotics removal. *J Environ Chem Eng*, 2021, 9: 105145
- [93] Zheng J, Ge H, Guo M, et al. Photoinduced cuproptosis with tumor-specific for metastasis-inhibited cancer therapy. *Small*, 2024, 20: e2304407
- [94] Ning S, Lyu M, Zhu D, et al. Type-I AIE photosensitizer loaded biomimetic system boosting cuproptosis to inhibit breast cancer metastasis and rechallenge. *ACS Nano*, 2023, 17: 10206-17
- [95] Huang J, Xiao Z, An Y, et al. Nanodrug with dual-sensitivity to tumor microenvironment for immunosynodynamic anti-cancer therapy. *Biomaterials*, 2021,

- 269: 120636
- [96] Pan X, Wang H, Wang S, et al. Sonodynamic therapy (SDT): a novel strategy for cancer nanotheranostics. *Sci China Life Sci*, 2018, 61: 415-26
- [97] Wu N, Fan CH, Yeh CK. Ultrasound-activated nanomaterials for sonodynamic cancer theranostics. *Drug Discov Today*, 2022, 27: 1590-603
- [98] Tinguely M, Ohtani K, Farhat M, et al. Observation of the formation of multiple shock waves at the collapse of cavitation bubbles for improvement of energy convergence. *Energies*, 2022, 15: 2305
- [99] Chen K, Zhou A, Zhou X, et al. An intelligent cell-derived nanorobot bridges synergistic crosstalk between sonodynamic therapy and cuproptosis to promote cancer treatment. *Nano Lett*, 2023, 23: 3038-47
- [100] Sun D, Pang X, Cheng Y, et al. Ultrasound-switchable nanozyme augments sonodynamic therapy against multidrug-resistant bacterial infection. *ACS Nano*, 2020, 14: 2063-76
- [101] Li B, Li Z, Qian Y, et al. The convergence of sonodynamic therapy and cuproptosis in the dual-responsive biomimetic CytoNano for precision mitochondrial intervention in cancer treatment. *Nano Lett*, 2024, 24: 8107-16
- [102] Wang C, Zhang Q, Chen M, et al. Nanomaterials mediated multimodal combined treatment for cancer. *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23: 1623-41
- [103] Liang W, Han C, Zhang D, et al. Copper-coordinated nanoassemblies based on photosensitizer-chemo prodrugs and checkpoint inhibitors for enhanced apoptosis-cuproptosis and immunotherapy. *Acta Biomater*, 2024, 175: 341-52
- [104] Xu X, Liu L, Wang H, et al. Engineered DBCO+PD-1 nanovesicles carrying 1-MT for cancer-targeted immunotherapy. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8: 4819-26
- [105] Lan M, Zhao S, Liu W, et al. Photosensitizers for photodynamic therapy. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8: 1900132
- [106] Johnson SE, Ugolkov A, Haney CR, et al. Whole-body imaging of cell death provides a systemic, minimally invasive, dynamic, and near-real time indicator for chemotherapeutic drug toxicity. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 1331-42
- [107] Bureš J, Kohoutová D, Zavoral M. Gastrointestinal toxicity of systemic oncology immunotherapy. *Klin Onkol*, 2022, 35: 346-57
- [108] Sun D, Zhou S, Gao W. What went wrong with anticancer nanomedicine design and how to make it right. *ACS Nano*, 2020, 14: 12281-90
- [109] Nakamura Y, Mochida A, Choyke P L, et al. Nanodrug delivery: is the enhanced permeability and retention effect sufficient for curing cancer? *Bioconjug Chem*, 2016, 27: 2225-38