



电子、语音版

·综述·

铁、铜死亡机制在胶质瘤治疗中的应用与展望

胡家正¹, 谢军¹, 廖勇仕^{1,2}

1. 南华大学附属第七医院, 湖南长沙 410000

2. 南华大学附属南华医院, 湖南衡阳 421001

摘要: 胶质瘤是中枢神经系统中最常见的原发性恶性肿瘤。铁死亡和铜死亡是细胞异常代谢所引发的2种细胞死亡机制, 铁死亡通过脂质过氧化和氧化应激引发细胞死亡, 而铜死亡则通过破坏线粒体代谢功能引发细胞死亡, 两者均在胶质瘤的发生、发展及治疗中展现出重要作用。近年来的研究表明, 通过调控谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)通路可以靶向铁死亡来有效杀伤胶质瘤细胞, 而通过调控二氢硫辛酰胺乙酰转移酶(DLAT)通路则可以靶向铜死亡来有效杀伤胶质瘤细胞, 两种方法均可以克服部分传统治疗的耐药性。两者在代谢网络和肿瘤免疫微环境(TIME)中存在交叉并共同影响肿瘤进展, 所以联合诱导铁死亡与铜死亡展现出协同增效的抗肿瘤前景。尽管相关的机制研究成果和纳米技术为临床应用提供了新策略, 但生物毒性和血脑屏障的存在使纳米技术药物递送系统的临床转化面临挑战。系统梳理和总结该领域的研究进展, 对推动科学研究和促进纳米技术药物递送系统改进具有重要意义。该文旨在综述近年来与铁死亡和铜死亡相关的分子机制以及两者在胶质瘤治疗中的应用, 探讨相关基因作为诊断与预后标志物的临床应用价值, 分析当前面临的主要挑战, 展望未来发展方向。

关键词: 铁死亡; 铜死亡; 胶质瘤; 作用机制; 联合治疗

中图分类号: R739.41

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.05.010

Application and prospects of ferroptosis and cuproptosis mechanisms in treatment of glioma

HU Jiasheng¹, XIE Jun¹, LIAO Yongshi^{1,2}

1. The Seventh Affiliated Hospital, University of South China, Changsha, Hunan 410000, China

2. Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

Corresponding author: LIAO Yongshi, Email: liaoy66@163.com

Abstract: Glioma is the most common primary malignant tumor in the central nervous system. Ferroptosis and cuproptosis are two novel forms of cell death mechanisms triggered by dysregulated iron and copper metabolism, and ferroptosis induces cell death through lipid peroxidation and oxidative stress, whereas cuproptosis causes cell death by disrupting mitochondrial metabolic functions. Both ferroptosis and cuproptosis play an important role in the development, progression, and treatment of glioma. Recent studies have shown that targeting ferroptosis by modulating pathways such as glutathione peroxidase 4 (GPX4) can effectively kill glioma cells, while targeting cuproptosis by regulating dihydrolipoyl acetyltransferase (DLAT) and related pathways can also achieve efficient elimination of glioma cells; both methods can overcome drug resistance associated with certain traditional therapies. These two mechanisms interact with each other in metabolic networks and tumor immune microenvironment and mutually affect tumor progression, and therefore, combined induction of ferroptosis and cuproptosis has shown a synergistic antitumor potential. Although related mechanistic research and nanotechnology have provided new strategies for clinical application, there are still challenges in the bench-to-bedside translation of nanotechnology-based drug delivery systems due to the presence of biotoxicity and blood-brain barrier. A systematic review

基金项目: 湖南省研究生科研创新项目(CX20251497)。

收稿日期: 2025-02-28; 修回日期: 2025-09-18

通信作者: 廖勇仕, Email: liaoy66@163.com。

of the research advances in this field is of great importance for promoting scientific research and improving nanotechnology-based drug delivery systems. This article reviews the recent advances in the molecular mechanisms of ferroptosis and cuproptosis, explores their application in the treatment of glioma, discusses the clinical application value of related genes as markers for diagnosis and prognosis, analyzes the current main challenges, and proposes future research directions.

Keywords: ferroptosis; cuproptosis; glioma; mechanism; combined therapy

胶质瘤是中枢神经系统中最常见的原发性恶性肿瘤,与其他中枢神经系统肿瘤相比具有更高的复发率和病死率;目前国内外的治疗指南主要是通过手术切除、放疗以及联合使用替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)进行化疗,然而被广泛认为最有效的TMZ,其治疗效果受耐药性的影响仍然很差。因此,探寻新的治疗手段和药物一直是研究的焦点^[1]。铁死亡与铜死亡是2种新型细胞死亡形式,笔者通过PubMed、Web of Science、CNKI等数据库检索了近5年的相关文献,发现两者皆与胶质瘤密切相关,为解决胶质瘤的耐药性和预后差的难题提供了新的思路。现有综述强调了铁死亡在克服胶质瘤耐药性中的关键作用,并且传统治疗也可能间接诱导或抑制铁死亡^[2-3]。铁死亡由铁依赖性脂质过氧化物驱动,关键调控因子包括谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)等,并且在胶质瘤中GPX4低表达与不良预后相关,而ACSL4高表达则增强铁死亡敏感性^[4]。铜死亡由过量铜离子诱导线粒体二氢硫辛酰胺乙酰转移酶(dihydropyridyllysine-residue acetyltransferase, DLAT)聚集导致,它依赖铁氧还蛋白1(Ferredoxin 1, FDX1)介导的铜离子还原和三羧酸循环功能,并且胶质瘤中FDX1高表达也与免疫抑制和不良预后相关^[5]。这些重要发现均证实了铁死亡和铜死亡在靶向治疗胶质瘤上的潜力,因此研究者们将目光聚焦在探究两者作用机制中的交叉部分。最新研究发现铜死亡中FDX1介导的铜离子积累导致铁硫簇蛋白降解,激活铁-饥饿应答,促进转铁蛋白受体(transferrin receptor, TFRC)表达和铁积累来增强铁死亡^[6]。已有研究团队通过构建出发挥铁死亡与铜死亡协同作用的无载体纳米声敏剂来克服血脑屏障的阻碍,为胶质瘤治疗策略开辟了新的方向^[7]。目前与胶质瘤相关的综述大多聚焦在铁死亡或铜死亡中的一个方面,因此,有必要通过铁死亡或铜死亡在胶质瘤中单独作用机制及靶向策略的研究基础上,探讨两者之间存在的分子交叉点、信号整合路径及其对胶质瘤细胞的作用,并对基于这种交叉机制的最新治疗策略进行总结,为胶质瘤治疗提供新的理论依据和方向。

1 铁死亡与胶质瘤

1.1 铁死亡在胶质瘤中的作用机制

2012年,Dixon等^[8]在研究伊拉斯汀(Erastin)如何杀死*ras*基因突变的癌细胞时发现了一种全新的细胞死亡

形式——铁死亡。铁死亡与正常细胞代谢相比在铁代谢、脂质过氧化、抗氧化系统和线粒体功能方面具有显著差异。这种细胞死亡机制被发现与癌症、神经退行性疾病、代谢紊乱等多种重大人类疾病密切相关。人体中枢神经系统对铁的吸收受到精确的调节,铁转运体在控制铁的吸收、储存、分布和整体铁稳态中起着关键作用^[9]。脂质代谢在铁死亡过程中扮演关键角色。在正常生理状态下,细胞中的脂质代谢主要包括脂肪酸的合成、氧化以及脂质信号传导等过程。此时,脂质并不会发生过度氧化,因为细胞能够通过其抗氧化防御系统有效维持脂质代谢的稳定。与正常细胞相比,胶质瘤细胞对铁的依赖性更强。胶质瘤中的铁代谢被认为是影响其发生、进展和肿瘤微环境的主要因素,细胞内过量铁积累会触发芬顿反应使活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加来诱导脂质过氧化,最终引起铁死亡^[10]。不同于正常细胞中抗氧化系统通过一系列酶的作用清除ROS保持细胞的氧化还原平衡,铁死亡的主要机制为细胞膜上高表达的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)在二价铁或脂氧合酶(Lipoxygenase, LOXs)的催化作用下发生脂质过氧化^[8]。细胞膜通过抑制谷胱甘肽的产生,从细胞外环境输入半胱氨酸和直接抑制GPX4的活性引起脂质过氧化物的积累并最终诱导细胞死亡^[10]。铁死亡和其他细胞死亡模式之间也存在着细胞间的相互作用,目前发现铁死亡的机制与许多经典信号通路有关,如活性氧-丝裂原活化蛋白激酶(reactive oxygen species-mitogen-activated protein kinase, ROS-MAPK)、P53和Hippo等信号通路^[8]。

在环境压力发生改变时细胞也需要建立适当的机制来防御铁死亡。最典型的铁死亡防御方式是通过胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白(System Xc⁻)、谷胱甘肽和GPX4形成的抗氧化轴来实现的。System Xc⁻是一种跨膜蛋白,由轻链溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)和重链溶质载体家族3成员2(solute carrier family 3 member 2, SLC3A2)组成。SLC7A11是System Xc⁻的主要功能亚基,它通过调节细胞内谷胱甘肽水平来维持细胞的氧化还原平衡并保护细胞免受氧化应激的损伤,而SLC3A2作为另一个重要的亚基通过锚定SLC7A11来维持System Xc⁻的稳定性保证谷胱甘肽的生成^[11-12]。抗氧化系统可以帮助减少氧化应激来预防铁死亡。因此,抑制它有助于诱导胶质瘤细胞的铁

死亡。铁死亡的关键生化过程包括细胞中过量的铁和ROS的积累、广泛的脂质过氧化、胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白SLC7A11的失活以及谷胱甘肽和脂质修复酶的消耗。目前研究发现对铁死亡有重要作用的System Xc⁻、GPX4和谷胱甘肽可以受到调控^[13]。例如抑制剂2-氰基-3,12-二氧化-油酸-1,9(11)-二烯-28-酸甲酯[Methyl 2-Cyano-3,12-Dioxooleana-1,9(11)-Dien-28-Oate, CDDO-Me]可以影响热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)与溶酶体的相互作用,通过伴侣蛋白介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)阻止GPX4的特异性降解从而抑制铁死亡。而通过抑制哺乳动物西罗莫司靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路后细胞增殖减少、细胞周期停滞、自噬、凋亡和其他形式的细胞死亡开始逐渐体现,CMA对铁死亡的抑制得到缓解,这可能涉及GPX4的降解促进铁死亡^[14]。胶质瘤内ACSL4缺失或GPX4过表达均可减少肿瘤坏死和侵袭性,ACSL4的表达或活性的增加可能会在多种病理生理环境中触发铁死亡,抑制ACSL4的表达或敲除溶血卵磷脂酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)可能是通过不同的信号通路调控铁死亡的关键机制^[15]。铁蛋白重链(ferritin light chain/ferritin heavy chain 1, FTL/FTH1)可以将铁释放到不稳定的铁池中,研究发现通过抑制胞质谷氨酸草酰乙酸转氨酶1可以增加不稳定的铁池促进胶质瘤铁死亡,阻断核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白自噬可以降低不稳定的铁池来抑制胶质瘤铁死亡^[16-17]。这些成果标志着铁死亡在胶质瘤中的研究取得了重大进展。

1.2 铁死亡在胶质瘤治疗中的应用

1.2.1 纳米颗粒诱导剂

胶质瘤细胞通常具有异常活跃的铁代谢,表现为对铁的摄取增加、储存减少和释放增强,这种改变使胶质瘤细胞对铁死亡更为敏感,许多纳米材料包括含铁的纳米颗粒在内都利用芬顿反应来实现其功能。例如新开发的一种肿瘤靶向纳米颗粒ETP-PtFeNP(ENO1-targeting peptide modified Pt prodrug-loaded Fe₃O₄ nanoparticles),用其治疗肿瘤细胞可增加ROS的生成、增强免疫原性和抗肿瘤免疫反应^[18]。另一种名为SRF@FeIIIITA[Supramolecular Resonance Framework-encapsulated Fe(III) Ternary Acid Complex, SFT]的新型纳米颗粒也已被证明能有效抑制肿瘤进展。这种纳米颗粒通过将亚甲基蓝加载到SFT中来实现将光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)和铁死亡结合,通过将单宁酸和三价铁沉积到索拉非尼(SRF,一种铁死亡引发剂和多酶抑制剂)纳米晶体上来达到治疗的目的^[19]。纳米材料可以通过操纵谷胱甘肽代谢来触发铁死亡,例如精氨酸修饰的硅酸锰纳米囊泡(arginine-rich manganese silicate nanobubbles,

AMSNs)已经被开发出来用于有效地消耗谷胱甘肽。研究表明AMSNs可以通过下调GPX4来抑制肿瘤的生长,而它诱导铁死亡的效果可以被铁死亡抑制剂所抑制,这说明了纳米材料通过诱导铁死亡在靶向胶质瘤治疗中具有潜力。

1.2.2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的临床试验已经取得了早期的成功。胶质瘤的免疫抑制微环境使得ICIs的疗效受限,目前我们需要探索更有效的免疫检查点来克服胶质瘤的耐药性。研究发现,铁死亡在胶质瘤中的发生与免疫抑制相关,它可能通过诱导肿瘤相关巨噬细胞极化为M2型发挥抑制免疫的作用。在临床前研究中铁死亡抑制剂与程序性细胞死亡受体1(programmed death-1, PD-1)或其配体(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抑制剂的联合使用在胶质母细胞瘤小鼠模型中显示出协同治疗效果^[20]。这一发现说明通过抑制铁死亡可以改善胶质瘤的免疫抑制微环境,从而增强ICIs的疗效。铁死亡在胶质瘤的免疫治疗抵抗中发挥重要作用,通过联合使用铁死亡抑制剂和ICIs可能为胶质瘤患者提供新的治疗策略并改善治疗效果。

1.2.3 与铁死亡相关的抗胶质瘤联合治疗

胶质瘤的放射治疗通过电离辐射直接损伤DNA并产生ROS,最终导致细胞死亡,有研究指出放疗可通过增加ACSL4的表达促进脂质过氧化来诱导胶质瘤细胞的铁死亡,放疗引发的ROS积累可与铁死亡的机制相互作用进一步增强对肿瘤细胞的杀伤效果^[21]。一些对化疗药物有耐药性的肿瘤对铁死亡诱导剂表现出更高的敏感性,例如胰腺癌细胞以其抵抗化疗诱导的细胞凋亡而闻名,并且它对青蒿素诱导的铁死亡也表现出相当大的敏感性。化疗药物如TMZ是治疗胶质瘤的常用药物,然而胶质瘤细胞对TMZ的耐药性限制了其疗效。研究发现诱导铁死亡可克服这种耐药性。例如铁死亡诱导剂Erastin通过抑制SLC7A11阻断谷氨酸-半胱氨酸逆向转运导致谷胱甘肽耗竭来诱导铁死亡,这增强了TMZ的抗肿瘤效果。基于铁死亡的机制联合放疗或化疗可实现协同抗肿瘤作用,例如纳米递药系统的设计可同时递送铁死亡诱导剂和化疗药物来增强对胶质瘤的治疗效果^[22]。目前铁死亡诱导剂联合其他抗肿瘤治疗方法进行的临床研究许多仍处于试验阶段,临床转化仍面临挑战。因此,通过开发新的铁死亡诱导剂并探索如何与传统肿瘤治疗方法联合来克服肿瘤的耐药性是一种很有前景的治疗策略。

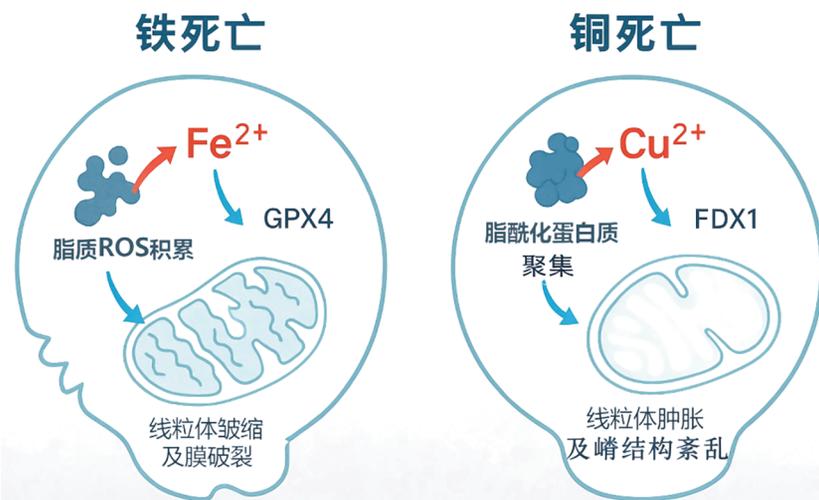
2 铜死亡与胶质瘤

2.1 铜死亡在胶质瘤中的作用机制

铜死亡是一种与铁死亡类似的独特的细胞死亡形式^[23]。铜死亡是由铜离子直接与线粒体脂酰化蛋白结合导致相关蛋白质聚集和降解来破坏线粒体的代谢功能引

起的(图1)^[24-25]。诱导铜死亡的方法与铁死亡存在差异,铁死亡主要通过基因或药物手段干扰细胞对脂质过氧化物的防御机制来实现;而铜死亡则依赖于过量铜的直接诱导,例如使用铜及铜离子载体处理细胞,可在胶质瘤细胞中引发铜死亡。与糖酵解相比,依赖线粒体呼吸的胶质瘤细胞对铜死亡表现出更高的敏感性,铜离子通过直接与线粒体三羧酸循环中的DLAT等脂酰化蛋白质结合,引起铁硫簇蛋白质的降解来进一步破坏线粒体功能,已有研究表明靶向线粒体电子传递链复合物的抑制剂抑制了铜死亡,这一发现更加确立了铜死亡和线粒体代谢之间的密切联系^[26]。胶质瘤患者通常表现为血清和肿瘤组织中铜水平升高,且铜水平与肿瘤的发展、血管生成和复发密切相关,恶性胶质瘤微环境中铜水平升高,且铜代谢相关蛋白存在异常,在胶质瘤中铜死亡通过破坏肿瘤细胞的代谢平衡来有效抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。在实验研究中诱导铜死亡可以降低胶质瘤细胞的活性来

阻止肿瘤的发展,目前发现共有12个基因参与铜死亡通路,包括7个上调基因:*FDX1*(Ferredoxin 1)、*LIAS*(lipoic acid synthase)、*LIPT1*(Lipoyltransferase 1)、*DLA*(dihydrolipoamide dehydrogenase)、*DLAT*、*PDHA1*(pyruvate dehydrogenase E1 subunit alpha 1)和*PDHB*(pyruvate dehydrogenase E1 subunit beta);3个下调基因*MTF1*(metal regulatory transcription factor 1)、*GLS*(Glutaminase)和*CDKN2A*(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A);2个铜转运蛋白相关基因*ATP7B*(ATPase copper transporting beta)和*SLC31A1*(solute carrier family 31 member 1)^[27]。这些基因的异常表达可能影响胶质瘤中铜离子的代谢,尤其是*FDX1*在胶质瘤中的高表达不仅促进了铜死亡的发生,还与不良的临床预后和免疫逃逸相关^[21-22]。目前为止,参与铜代谢的蛋白质在胶质瘤细胞调节中的作用仍待研究,这些发现也为未来探索这种独特而复杂的细胞死亡模式提供了一个新的途径。



GPX4:谷胱甘肽过氧化物酶4; ROS:活性氧; FDX1:Ferredoxin 1。

图1 细胞中的铁死亡与铜死亡

2.2 铜死亡在胶质瘤中的应用

2.2.1 伊利司莫

伊利司莫(Elesclomol)是一种小分子有机化合物,它最初被开发为抗癌药物。近年来Elesclomol因其与铜离子的相互作用被发现可以诱导铜死亡,这为包括胶质瘤在内的多种癌症治疗提供了新的可能性。Elesclomol具有高亲和力,可与二价铜离子形成稳定的络合物,这种络合物能够有效地将铜离子递送至细胞内,进入细胞后主要在线粒体中积累来促进ROS的产生,过量的ROS会导致细胞内氧化应激水平升高从而损伤细胞膜、蛋白质和DNA,它还会干扰线粒体的正常功能导致能量代谢障碍,最终引起细胞死亡。由于肿瘤细胞对铜离子的代谢和需求较高,Elesclomol对肿瘤细胞具有选择性毒性。因此,

对正常细胞的影响相对较小^[28]。目前已有研究发现Elesclomol诱导的铜整合作用通过靶向ATP7A(ATPase copper transporting alpha)和调节铁死亡来抑制结直肠癌,但关于Elesclomol在胶质瘤中的研究仍然有限,对Elesclomol在胶质瘤治疗中的作用仍在探索中,初步结果显示可能具有抑制胶质瘤细胞增殖的作用^[29]。

2.2.2 与铜死亡有关的抗胶质瘤联合治疗

目前已经提出了2种靶向铜稳态的抗癌策略,通过使用铜整合剂消耗铜来降低铜的生物利用度,或者使用铜离子载体将铜递送到细胞中以提高细胞内铜水平^[30]。联合使用FDX1抑制剂与ICIs可能在胶质瘤治疗中发挥协同作用^[24-25]。最近研究发现铜整合剂的联合使用可能增强肿瘤的治疗效果^[31]。双硫仑(Disulfiram, DSF)是一种

有效的铜离子载体,由于其低廉的成本、良好的安全性以及显著的抗癌效果,DSF作为抗癌药物受到越来越多的关注^[32]。DSF具有治疗脂酰化蛋白水平较高的癌症的潜力,已被证明可以促进癌细胞的凋亡、铁死亡和铜死亡^[33-34]。最新研究表明DSF/Cu纳米复合物使铜运输更高效且靶向治疗癌细胞的效率更高,能克服DSF存在的一些缺点^[35]。DSF可以与二价铜离子螯合产生二乙基二硫代氨基甲酸铜[Cu(DDC)2]复合物用来抗肿瘤,将DSF与铜剂结合使用已初步显示出其在胶质瘤细胞中诱导铜死亡的协同作用^[33]。DSF还可以调节肿瘤多药耐药性(multidrug resistance, MDR)^[36]。但目前与铜死亡相关的抗胶质瘤联合治疗仍需要进一步研究,这也为胶质瘤的治疗提供了新的思路。

3 铁死亡与铜死亡的关系

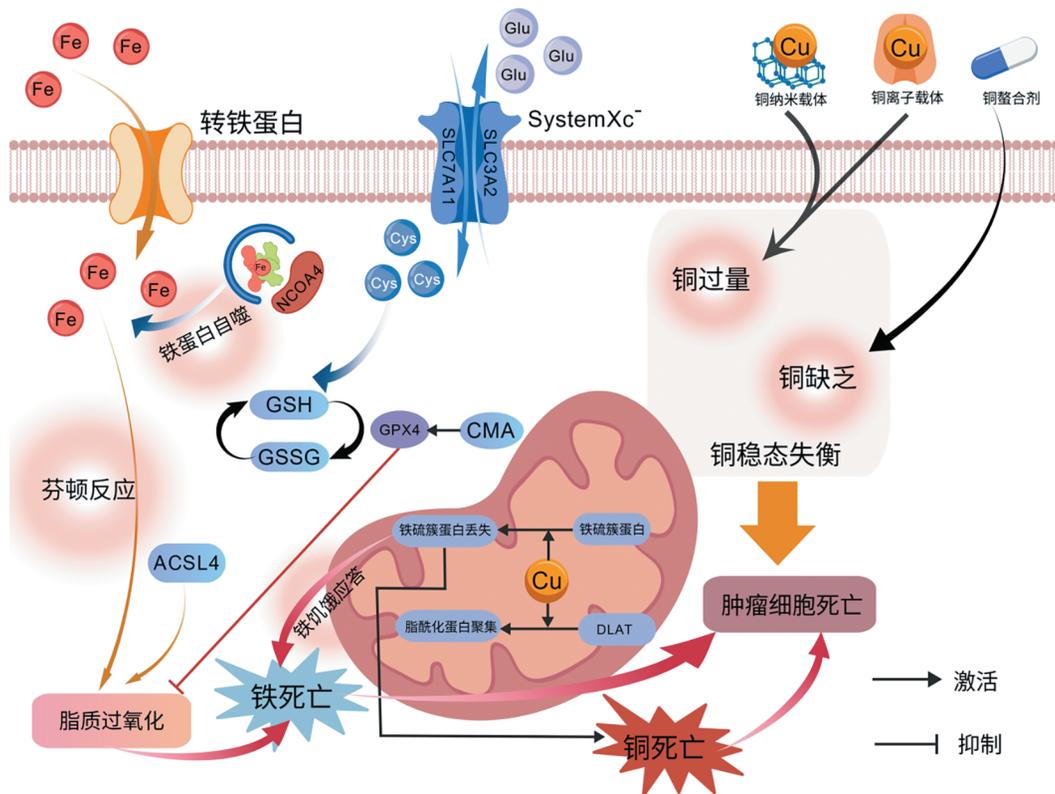
3.1 铁死亡与铜死亡在代谢网络上的交叉

尽管铁死亡和铜死亡是独立的死亡途径,但两者在代谢网络上有交叉,因此两者可能存在一定的协同效应(图2)。铁和铜的代谢在细胞内密切相关,尤其是在氧化应激调控中铜过载可能通过促进ROS的生成进一步增强铁死亡的敏感性。脂质过氧化也是铁死亡标志特征,并可能与铜介导的线粒体损伤有联系。这两种死亡方式都

通过ROS的过度积累来破坏细胞结构,最终引发胶质瘤细胞的死亡。共同的靶点抗氧化酶GPX4在铁死亡和铜死亡中都起着重要作用。铜死亡的发生依赖于线粒体功能,最近的研究表明铁死亡与线粒体相关的铁硫簇代谢密切相关,铁稳态和铁死亡也受到铁硫簇蛋白的影响,铁硫簇蛋白的失活影响铁的代谢以及铜离子的转运和利用,这会导致铜离子的积累而进一步引发氧化应激和细胞死亡;铁硫簇蛋白的缺失还可以激活铁-饥饿应答诱导铁死亡;铁反应蛋白1(iron reactive protein 1, IRP1)和铁反应蛋白2(iron reactive protein 2, IRP2)是铁代谢的核心调控因子,具体机制为抑制铁硫簇蛋白合成可以激活IRP,它通过与mRNA结合来增加TFRC水平使铁泵蛋白1(Ferroportin1, FPN1)的产生减少,从而促进细胞内铁的过度积累^[37]。综上所述,铁硫簇蛋白是铜死亡和铁死亡的作用机制交叉的关键因素,不过铁硫簇蛋白是否在胶质瘤中起着类似的作用还需要更多的证据。通过调控铁硫簇蛋白的功能可能增强抗肿瘤效果,为胶质瘤的治疗提供新的方案的同时也为探究铁死亡与铜死亡的关系提供思路。

3.2 肿瘤免疫微环境下的铁死亡与铜死亡

肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment,



System Xc⁻:胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白;NCOA4:核受体共激活因子4;Cys:半胱氨酸;Glu:谷氨酸;GSH:谷胱甘肽;GSSG:氧化谷胱甘肽;CMA:伴侣蛋白介导的自噬;GPX4:谷胱甘肽过氧化物酶4;ACSL4:酰基辅酶A合成酶长链家族成员4;DLAT:二氢硫辛酸转乙酰基酶。

图2 铁死亡与铜死亡的代谢机制图

TIME)中浸润的免疫细胞如调节性T细胞以及肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophil, TAN)等也都引起了免疫治疗耐药性^[38-39]。铁死亡不仅促进肿瘤细胞死亡,而且还影响TIME^[40-41]。肿瘤内 ACSL4 缺失或 GPX4 过表达均可减少肿瘤坏死和侵袭性^[42]。CD8⁺ T细胞具有抗肿瘤作用,它是肿瘤微环境的重要组成部分并且在肿瘤发展的各个阶段都起着关键作用。铁死亡是肿瘤特异性 CD8⁺ T细胞的一种代谢弱点,GPX4有缺陷的T细胞对铁死亡表现出很高的敏感性,不能发挥抗肿瘤作用。过表达 GPX4 可在抑制 CD8⁺ T细胞铁死亡的同时增加体内肿瘤浸润性 CD8⁺ T细胞的数量来增强对肿瘤的控制^[43-45]。最近研究发现,铜死亡也影响着TIME,许多学者研究与铜死亡相关的基因来测定肿瘤的预后和TIME^[46]。抑癌基因 *NPRL2* (nitrogen permease regulator-like 2, NPRL2)通过促进含三联基元 16(tripartite motif-containing protein 16, TRIM16)介导的半乳糖凝集素 3 (Galectin-3, Gal-3)泛素化降解来抑制 CD8⁺ T淋巴细胞中的铜死亡,从而保护免疫细胞在胶质瘤中的功能完整性;Gal-3在胶质瘤中的高表达促进了 CD8⁺ T细胞的铜死亡,削弱了 CD8⁺ T细胞的抗肿瘤免疫作用;NPRL2通过下调 Gal-3 缓解了这种免疫抑制现象;TRIM16 作为 E3 泛素连接酶在 Gal-3 的泛素化降解中的关键作用说明其在调控胶质瘤免疫微环境中的重要性。因此, NPRL2 和 TRIM16 被确认为调节胶质瘤免疫逃逸的关键分子,可作为免疫治疗的新靶点^[47]。铜死亡和铁死亡可能在改善胶质瘤的免疫微环境方面具有潜在的协同作用,这也为改善现有 ICI 疗效提供了新思路。

4 铁死亡与铜死亡的肿瘤联合治疗策略

目前研究发现对铁死亡或铜死亡途径的独立激活都不足以有效地杀伤肿瘤细胞,而联合铁死亡和铜死亡途径可以提高治疗肿瘤的疗效^[48-51]。最新研究发现使用金属

纳米酶的化学动力学治疗(chemodynamic therapy, CDT)为深层肿瘤的治疗提供了新的方案。然而较低的 ROS 催化速率和对高过氧化氢浓度的依赖性影响了治疗效果。为了解决这一问题,研究人员构建了一种将 Cu-Fe₃O₄ 纳米酶(Nanozymes, NCs)和青蒿素、海藻酸钠以及钙离子原位共封装来治疗骨肉瘤的水凝胶,研究发现 Cu-Fe₃O₄ 纳米酶具有过氧化物酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等多种酶活性,它可以利用肿瘤组织中的高过氧化氢和酸性环境产生大量 ROS 杀伤肿瘤细胞来改善肿瘤缺氧环境。在酸性环境中释放的铁离子、铜离子可以与青蒿琥酯的倍半萜特殊结构反应产生一种特殊的碳自由基($\cdot C$),它可以在不依赖肿瘤微环境的情况下放大细胞内氧化应激来诱导细胞凋亡,Cu-Fe₃O₄ 纳米酶释放的铁离子通过减少谷胱甘肽并增加细胞内铁离子过载以 GPX4 途径诱导细胞铁死亡,而铜离子则通过 DLAT 途径影响呼吸链和线粒体功能激活细胞铜死亡通路来加强对肿瘤细胞的杀伤力^[52]。这种将细胞凋亡与铁死亡和铜死亡相结合的三联治疗策略解决了化学动力学治疗对氢离子浓度和过氧化氢浓度的依赖问题的同时也为解决耐药和肿瘤复发的临床问题提供了新的思路,但目前关于该纳米酶在胶质瘤上的作用仍需要进一步研究。

5 临床诊断标志物

临床诊断标志物是指存在于生物体内的一种可被客观测量和评估的特征指标,能够反映正常的生理过程、病理状态或机体对治疗干预的反应。这类标志物在现代医学中具有至关重要的作用。目前研究发现,铁死亡相关的基因(如 *GSH*、*GPX4* 和 *SLC7A11* 等)和铜死亡相关的基因(如 *FDX1*、*LIAS* 和 *GSH* 等)可作为胶质瘤的诊断和预后标志物(表 1 和表 2)。

表 1 胶质瘤铁死亡标志物

类别	标志物	功能描述	与铁死亡的关系	在胶质瘤中的意义
铁代谢相关标志物	转铁蛋白受体(TFRC)	介导细胞摄取铁,调控细胞内铁水平	高表达增加细胞内铁积累,促进铁死亡	可能与胶质瘤侵袭性和预后相关 ^[37]
	铁蛋白(FTL/FTH1)	细胞内铁储存蛋白,调控铁稳态	铁蛋白降解释放游离铁,促进铁死亡	铁蛋白水平反映细胞内铁状态,与肿瘤进展相关 ^[17]
	铁泵蛋白(FPN)	细胞铁输出的主要通道	低表达导致细胞内铁积累,增加铁死亡风险	可能影响胶质瘤细胞的铁代谢和铁死亡敏感性 ^[37]
脂质过氧化相关标志物	酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)	催化多不饱和脂肪酸(PUFA)酯化,促进脂质过氧化	高表达增加脂质过氧化,促进铁死亡	ACSL4 高表达与胶质瘤细胞对铁死亡的敏感性相关 ^[4]
	脂氧合酶(LOXs)	催化脂质过氧化反应	直接参与脂质过氧化,促进铁死亡	LOXs 表达水平可能作为铁死亡的潜在标志物 ^[10]
	谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)	清除脂质过氧化物,抑制铁死亡	低表达或失活导致脂质过氧化物积累,诱导铁死亡	GPX4 表达水平与胶质瘤的耐药性和预后相关 ^[10]
抗氧化系统相关标志物	谷胱甘肽(GSH)	细胞内主要抗氧化剂,维持氧化还原平衡	GSH 耗竭导致抗氧化能力下降,促进铁死亡	GSH 水平下降是铁死亡的重要特征,可用于评估胶质瘤细胞的铁死亡敏感性 ^[12]
	胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白(SLC7A11/SLC3A2)	介导胱氨酸摄取,用于合成 GSH	抑制抗氧化系统导致 GSH 耗竭,诱导铁死亡	高表达可能与胶质瘤的侵袭性和铁死亡抗性相关 ^[11]

表2 胶质瘤铜死亡标志物

类别	标志物	功能描述	与铜死亡的关系	在胶质瘤中的意义
铜离子稳态 相关标志物	谷胱甘肽(GSH)	细胞内抗氧化剂,螯合铜离子,维持铜稳态	GSH耗竭导致铜离子积累,触发铜死亡	GSH水平降低可能增强铜死亡,抑制肿瘤细胞存活 ^[26]
	铜离子转运蛋白(ATP7B)	铜离子外排蛋白,维持细胞内铜稳态	ATP7B功能失调导致铜离子积累,诱导铜死亡	ATP7B低表达可能导致铜离子积累,通过铜死亡抑制肿瘤生长 ^[27]
	铜离子转运蛋白(SLC31A1)	铜离子摄入蛋白,调控细胞内铜离子浓度	SLC31A1过表达增加铜离子摄入,促进铜死亡	SLC31A1高表达可能通过增加铜离子积累诱导铜死亡,抑制肿瘤细胞存活 ^[27]
线粒体代谢 相关标志物	铁氧还蛋白1(FDX1)	铜死亡核心调控因子,将Cu ²⁺ 还原为Cu ⁺ ,参与蛋白质硫辛酰化修饰	FDX1是铜死亡的关键驱动因子,调控铜离子还原和蛋白质硫辛酰化修饰	FDX1高表达促进铜死亡,影响胶质瘤细胞代谢和免疫微环境,与预后有关 ^[5]
	硫辛酰合成酶(LIAS)	LIAS参与蛋白质硫辛酰化修饰	LIAS介导的硫辛酰化修饰与铜死亡有关	LIAS表达异常可能导致代谢失调,影响胶质瘤侵袭性和预后 ^[27]
	二氢硫辛酰胺乙酰转移酶(DLAT)	丙酮酸脱氢酶复合体的一部分,参与三羧酸循环,是硫辛酰化修饰的关键酶	DLAT的硫辛酰化修饰与铜离子结合后导致线粒体功能障碍,诱导铜死亡	DLAT表达异常影响胶质瘤能量代谢,与肿瘤进展和预后相关 ^[26]

6 总结与展望

铁死亡作为一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式,在胶质瘤治疗中展现出显著潜力,但仍面临多重临床转化障碍,主要体现在血脑屏障限制和TIME等方面。传统铁死亡诱导剂因分子结构特性和水溶性限制,被血脑屏障内皮细胞间的紧密连接和高效外排泵系统阻挡在中枢神经系统外,导致肿瘤局部药物浓度无法达到治疗效果。TIME中浸润的与铁死亡相关的免疫细胞如调节性T细胞以及肿瘤相关中性粒细胞等也都引起了免疫治疗耐药性。铜死亡由过量铜离子诱导线粒体脂酰化蛋白聚集导致,在胶质瘤治疗中展现出独特优势,但其临床应用仍面临机制理解不深、神经毒性风险和递送效率低等障碍。过量铜积累不仅诱发铜死亡,还可能导致神经元DNA损伤和线粒体功能障碍,传统铜离子载体也无法有效穿透血脑屏障,如何提升其靶向递送效率是目前亟待解决的难题。面对铁死亡和铜死亡在胶质瘤治疗中的多重挑战,未来研究需聚焦纳米技术突破、联合治疗创新以及精准医疗策略三大方向。深入研究两者可能存在交叉的分子机制来开发联合治疗策略,进一步优化纳米技术药物递送系统来克服血脑屏障的阻碍。除此之外,还应探索相关基因作为诊断和治疗标志物的价值,通过个性化治疗和改善免疫微环境来结合跨学科研究和多中心临床试验推动铁死亡与铜死亡相关疗法在胶质瘤治疗中的应用转化,为患者提供更精准有效的治疗方案。

参考文献

- [1] HARTANTO RA, MALUEKA RG, TAMBA DA, et al. The role of miRNA-10b and miRNA-21 in radioresistance and temozolomide resistance of high-grade glioma patients: a systematic review[J]. *Neurosurg Focus*, 2025, 59(2): E2.
- [2] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Ferroptosis in infection, inflammation, and immunity[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(6): e20210518.
- [3] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [4] WANG HL, JIA LW, YIN R, et al. Ferroptosis: disease associations and therapeutic target exploration[J]. *J Mol Neurosci*, 2025, 75(2): 76.
- [5] BOARU DL, LEON-OLIVA DD, CASTRO-MARTINEZ PD, et al. Cuproptosis: current insights into its multifaceted role in disease, cancer, and translational/therapeutic opportunities[J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 190: 118422.
- [6] CHENG HP, ZHAO L, CAI J. Cuproptosis-driven nanostrategies: synergistic nanoplatforams for tumor microenvironment reprogramming and enhanced anticancer efficacy[J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32: 101894.
- [7] ZHU Y, NIU XG, DING CY, et al. Carrier-free self-assembly nano-sonosensitizers for sonodynamic-amplified cuproptosis-ferroptosis in glioblastoma therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(23): e2402516.
- [8] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [9] LONG HN, ZHU WS, WEI LM, et al. Iron homeostasis imbalance and ferroptosis in brain diseases[J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(4): e298.
- [10] LIU J, KANG R, TANG DL. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7038-7050.
- [11] YAN YL, TENG HQ, HANG QL, et al. SLC7A11 expression level dictates differential responses to oxidative stress in cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3673.
- [12] DAHLMANN M, DAHLMANN JK, SAVASKAN N, et al.

- Glial glutamate transporter-mediated plasticity: system xc⁻/xCT/SLC7A11 and EAAT1/2 in brain diseases[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(3): 57.
- [13] CHEN X, KANG R, KROEMER G, et al. Targeting ferroptosis in pancreatic cancer: a double-edged sword[J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(10): 891-901.
- [14] 丁文聪, 贺仕清, 廖勇仕. 二甲双胍抗胶质瘤作用机制的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(1): 51-55.
- [15] YEE PP, WEI YJ, KIM SY, et al. Neutrophil-induced ferroptosis promotes tumor necrosis in glioblastoma progression[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5424.
- [16] NEDAEINIA R, DIANAT-MOGHADAM H, MOVAHEDNASAB M, et al. Therapeutic and prognostic values of ferroptosis signature in glioblastoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 155: 114597.
- [17] HOU W, XIE YC, SONG XX, et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin[J]. *Autophagy*, 2016, 12(8): 1425-1428.
- [18] CHEN QJ, LIU LS, LU YF, et al. Tumor microenvironment-triggered aggregated magnetic nanoparticles for reinforced image-guided immunogenic chemotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6(6): 1802134.
- [19] LIU T, LIU WL, ZHANG MK, et al. Ferrous-supply-regeneration nanoengineering for cancer-cell-specific ferroptosis in combination with imaging-guided photodynamic therapy[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(12): 12181-12192.
- [20] LIU TQ, ZHU C, CHEN X, et al. Ferroptosis, as the most enriched programmed cell death process in glioma, induces immunosuppression and immunotherapy resistance[J]. *Neuro Oncol*, 2022, 24(7): 1113-1125.
- [21] 贺家凯, 孙鹏飞. 铁死亡与胶质瘤放疗敏感性相关研究进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2025, 22(2): 222-225.
- [22] XU R, YANG J, QIAN Y, et al. Ferroptosis/pyroptosis dual-inductive combinational anti-cancer therapy achieved by transferrin decorated nanoMOF[J]. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6(4): 348-356.
- [23] WANG YQ, ZHANG L, ZHOU FF. Cuproptosis: a new form of programmed cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(8): 867-868.
- [24] XIE DC, HUANG HL, GUO YW, et al. Integrated profiling identifies ferredoxin 1 as an immune-related biomarker of malignant phenotype in glioma[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e26976.
- [25] MAO C, WANG M, ZHUANG L, et al. Metabolic cell death in cancer: ferroptosis, cuproptosis, disulfidptosis, and beyond[J]. *Protein Cell*, 2024, 15(9): 642-660.
- [26] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [27] LIU HR. Pan-cancer profiles of the cuproptosis gene set[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(8): 4074-4081.
- [28] OLIVERI V. Selective targeting of cancer cells by copper ionophores: an overview[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 841814.
- [29] GAO W, HUANG Z, DUAN JF, et al. Elesclomol induces copper-dependent ferroptosis in colorectal cancer cells via degradation of ATP7A[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(12): 3527-3544.
- [30] OLIVERI V. Biomedical applications of copper ionophores[J]. *Coord Chem Rev*, 2020, 422: 213474.
- [31] LEUCI R, BRUNETTI L, TUFARELLI V, et al. Role of copper chelating agents: between old applications and new perspectives in neuroscience[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(3): 751-762.
- [32] LU Y, PAN QQ, GAO WX, et al. Leveraging disulfiram to treat cancer: mechanisms of action, delivery strategies, and treatment regimens[J]. *Biomaterials*, 2022, 281: 121335.
- [33] ZHONG SY, LIU SY, XIN S, et al. Disulfiram in glioma: literature review of drug repurposing[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 933655.
- [34] REN XY, LI YC, ZHOU Y, et al. Overcoming the compensatory elevation of NRF2 renders hepatocellular carcinoma cells more vulnerable to disulfiram/copper-induced ferroptosis[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102122.
- [35] LI QF, CHAO Y, LIU B, et al. Disulfiram loaded calcium phosphate nanoparticles for enhanced cancer immunotherapy[J]. *Biomaterials*, 2022, 291: 121880.
- [36] XU LS, SUN Y, LI Y, et al. Disulfiram: a food and drug administration-approved multifunctional role in synergistically drug delivery systems for tumor treatment[J]. *Int J Pharm*, 2022, 626: 122130.
- [37] TERZI EM, SVIDERSKIY VO, ALVAREZ SW, et al. Iron-sulfur cluster deficiency can be sensed by IRP2 and regulates iron homeostasis and sensitivity to ferroptosis independent of IRP1 and FBXL5[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(22): eabg4302.
- [38] AMOOZGAR Z, KLOEPPER J, REN J, et al. Targeting Treg cells with G1TR activation alleviates resistance to immunotherapy in murine glioblastomas[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2582.
- [39] 孙超, 王思文, 牛亮, 等. 中性粒细胞在胶质瘤中的作用机制及靶向治疗的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2024, 51(2): 76-84.
- [40] ZHENG YC, SUN LQ, GUO JM, et al. The crosstalk between ferroptosis and anti-tumor immunity in the tumor microenvironment: molecular mechanisms and therapeutic controversy[J]. *Cancer Commun*, 2023, 43(10): 1071-1096.
- [41] STOCKWELL BR, JIANG XJ. A physiological function for ferroptosis in tumor suppression by the immune system[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 14-15.
- [42] HUANG RX, DONG R, WANG N, et al. Adaptive changes allow targeting of ferroptosis for glioma treatment[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(7): 2055-2074.
- [43] DRIJVERS JM, GILLIS JE, MUIJLWIJK T, et al. Pharmacologic screening identifies metabolic vulnerabilities of CD8⁺ T cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(2): 184-199.
- [44] XU SH, CHAUDHARY O, RODRÍGUEZ-MORALES P, et al.

- Uptake of oxidized lipids by the scavenger receptor CD36 promotes lipid peroxidation and dysfunction in CD8⁺ T cells in tumors[J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1561-1577.e7.
- [45] MA XZ, XIAO LL, LIU LT, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8⁺ T cell effector function and impairs their antitumor ability[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 1001-1012.e5.
- [46] MA SZ, ZHU J, WANG MM, et al. A cuproptosis-related long non-coding RNA signature to predict the prognosis and immune microenvironment characterization for lung adenocarcinoma[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2022, 11(10): 2079-2093.
- [47] WANG F, YUE JH, ZHANG MX, et al. NPRL2 promotes TRIM16-mediated ubiquitination degradation of galectin-3 to prevent CD8⁺ T lymphocyte cuproptosis in glioma[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 424.
- [48] LI Y, DU YH, ZHOU YJ, et al. Iron and copper: critical executioners of ferroptosis, cuproptosis and other forms of cell death[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 327.
- [49] LI YY, LIU J, CHEN YM, et al. Nanoparticles synergize ferroptosis and cuproptosis to potentiate cancer immunotherapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(23): 2310309.
- [50] RUAN YH, ZHUANG HL, ZENG XM, et al. Engineered microbial nanohybrids for tumor-mediated NIR II photothermal enhanced ferroptosis/cuproptosis and immunotherapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(4): 2302537.
- [51] CHEN KR, ZHOU AW, ZHOU XY, et al. Cellular Trojan Horse initiates bimetallic Fe-Cu MOF-mediated synergistic cuproptosis and ferroptosis against malignancies[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(15): eadk3201.
- [52] ZHANG YQ, ZHANG N, XING JH, et al. In situ hydrogel based on Cu-Fe₃O₄ nanoclusters exploits oxidative stress and the ferroptosis/cuproptosis pathway for chemodynamic therapy[J]. *Biomaterials*, 2024, 311: 122675.

责任编辑:王荣兵