

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202322541

· 鼻咽癌专栏 ·

# 铜死亡在鼻咽癌治疗中的作用研究进展

吴敏, 叶惠平

(贵州医科大学附属医院耳鼻咽喉科, 贵州 贵阳 550000)

**摘要:**鼻咽癌(NPC)是我国多发恶性肿瘤,约四分之三的患者诊断时已为局部晚期。放疗和全身化疗是目前NPC患者的重要治疗方法,患者预后情况不容乐观。因此,改善NPC患者的预后是目前临床上亟待解决的问题。最近,一项最新研究发现了一种新的调节性细胞死亡方式铜死亡,它在一定程度上降低了肿瘤治疗中的耐药性,对肿瘤的防治具有巨大的潜能。因此,本文将展开阐述铜死亡抗肿瘤的作用机制及在NPC治疗中的作用研究进展,为NPC患者的治疗提供新的依据。

**关键词:**鼻咽癌;铜死亡;肿瘤治疗

**中图分类号:**R739.63

## Research progress on cuproptosis in nasopharyngeal carcinoma

WU Min, YE Huiping

(Department of Otorhinolaryngology, Affiliated People's Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China)

**Abstract:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a highly occurring malignant tumor in China, and about three-quarters of patients are diagnosed with local advanced stage. Radiotherapy and systemic chemotherapy are currently important treatments for patients with NPC, and the prognosis of patients is not optimistic. Therefore, improving the prognosis of NPC patients is an urgent problem to be solved clinically. Recently, the latest research has found that a new regulatory cell death mode cuproptosis, which has reduced drug resistance in tumor treatment to a certain extent, and which possesses great potential in tumor prevention and treatment. Therefore, this paper will summarize the activation mechanism of cuproptosis-related anti-cancer and its research progress in NPC, which provides a new basis for NPC treatment.

**Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma; Cuproptosis; Tumor therapy

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)作为一种具有地域及民族分布特征的恶性肿瘤,其发病趋势逐年上升<sup>[1]</sup>。在中国华南地区、东南亚等地特别普遍<sup>[2]</sup>。由于NPC对放疗敏感,目前放疗仍是其主要治疗方式,但放疗对早期NPC控制率较高,局部晚期NPC患者放疗效果不太好<sup>[3]</sup>。目前的研究表明,促进肿瘤细胞铜死亡的发生是一种比较有效的降低癌细胞耐药性的方法<sup>[4]</sup>。Tsvetkov等<sup>[5]</sup>铜死亡发生是由铜与三羧酸循环脂质成分直接结合产生的,引起脂质酰化蛋白聚集、铁硫簇蛋白丢失,进而引起蛋白毒性应激,最终导致细胞死亡,涉及各肿瘤的发生发展和治疗,我们发现它在抗肿瘤领域具有广阔的前景和潜力。因此,本文就铜死亡的作用机制及在NPC治疗中的作用研究进展综述如下。

### 1 铜死亡的概述

不同的细胞死亡机制有不同的细胞死亡方式,常见的是细胞凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡和铁死亡等<sup>[4]</sup>。与铁死亡一样,铜是所有生物体不可缺少的微量元素,通常在哺乳动物细胞中维持在非常低的水平。Tsvetkov等<sup>[5]</sup>提出的铜死亡依赖于铜,是一种新的死亡方式,与线粒体呼吸密切相关。朱洁洁等<sup>[6]</sup>近来研究发现,铜离子含量超载或缺乏可导致各种疾病<sup>[7-9]</sup>。总之,铜死亡的发生是通过铜与三羧酸循环脂质成分的直接结合,引起脂质酰化蛋白的聚集、Fe-S簇蛋白的丢失,进而引起蛋白毒性应激,最终导致细胞死亡。

第一作者简介:吴敏,女,在读硕士研究生。

通信作者:叶惠平;Email:yehuiping888@aliyun.com

## 2 铜死亡的抗肿瘤作用机制

### 2.1 铜的泛素-蛋白酶体抑制剂抗癌

目前已知泛素-蛋白酶体系通过控制细胞周期相关蛋白的降解,在细胞增殖和分化中起重要作用<sup>[10]</sup>。蛋白酶体抑制剂可以诱导细胞色素 C 侵入细胞质,激活 caspase 级联反应,进一步诱导肿瘤细胞死亡<sup>[11]</sup>。一些含有过渡金属(如铜、锰和金)的配合物,对蛋白酶体有抑制作用<sup>[12]</sup>。Cu<sup>2+</sup> 可通过直接结合和部分氧化还原作用机制抑制蛋白酶体。目前,蛋白酶体抑制剂硼替佐米已应用于多发性骨髓瘤等疾病的治疗<sup>[13]</sup>,硼替佐米联合环磷酰胺作为诱导治疗,可使 80% 以上的初诊多发性骨髓瘤患者获得缓解<sup>[14]</sup>。Chen 等<sup>[15]</sup> 研究发现,双硫仑-Cu<sup>2+</sup> 配合物使乳腺癌细胞内蛋白酶体活性持续受到抑制,致使泛素化蛋白增加,得出 Cu<sup>2+</sup> 可抑制蛋白酶体系统的结论。

### 2.2 铜的氧化应激抗癌

Cu<sup>2+</sup> 载体与铜结合时产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),可诱导氧化应激,损伤 DNA,导致细胞周期阻滞<sup>[16]</sup>。在正常生理状态下,机体会产生少量的 ROS 参与机体正常代谢,体内也存在抑制和清除 ROS 反应的机制<sup>[17]</sup>,当该机制被破坏时,过量的 ROS 可以直接作用于细胞,引起细胞死亡,引起疾病的产生<sup>[18]</sup>。肿瘤细胞通常可以通过提高细胞内 ROS 水平来促进肿瘤细胞的增殖、转移<sup>[19]</sup>。Cu<sup>2+</sup> 载体与铜结合时产生 ROS,介导的线粒体蛋白毒性应激引起铜死亡<sup>[20]</sup>。由此说明,通过铜与其配合物结合产生活性氧,形成氧化应激,激活凋亡通路,诱导癌细胞死亡。因此,铜可以通过产生活性氧来诱导肿瘤细胞死亡<sup>[21]</sup>。

### 2.3 铜依赖性细胞死亡

铜的状态可以被用作癌症易感性的标杆,通过铜螯合剂耗尽铜池,驱动肿瘤增殖和转移途径。据报道,铜与铂类抗肿瘤化合物的耐药性有关,可作为癌症联合治疗中的放射性治疗剂<sup>[22]</sup>。目前的研究发现双硫仑和伊利司莫,这两种 Cu<sup>2+</sup> 载体可以杀死特定的耐药性癌细胞<sup>[23]</sup>。双硫仑的抗癌作用需要 Cu<sup>2+</sup> 参与,并快速转化二乙基二硫代氨基甲酸铜,蓄积在肿瘤中,使大量的废弃蛋白过度蓄积在细胞内,最终导致细胞死亡<sup>[24]</sup>。伊利司莫结合细胞外 Cu<sup>2+</sup>,并将 Cu<sup>2+</sup> 从细胞外转运至细胞内,导致线粒体内铜的持续堆积,最终诱导细胞凋亡<sup>[25]</sup>。由此可见,铜结合化合物在治疗癌症方面具有很大的潜力,

能够选择靶向癌细胞的新型铜结合化合物,在癌症的治疗中逐渐受到欢迎。

### 2.4 铜的血管生成抑制剂抗癌

Folkman 等<sup>[26]</sup> 提出肿瘤进展需要启动肿瘤血管生成,早期快速生长的肿瘤出现大量血管化。铜是血管生成信号级联中重要的辅助因子,铜是促进血管生成的重要因素<sup>[27]</sup>。Cu<sup>2+</sup> 与缺氧诱导因子结合,可降低缺氧诱导因子,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)也相应减少,减少血管内皮细胞增殖,减少血管通透性,难以维持血管内皮完整性,引起细胞死亡<sup>[28]</sup>。有研究表明,铜可以直接刺激内皮细胞的迁移和增殖以及纤维连接蛋白的合成<sup>[16]</sup>。铜释放的大量促血管生成因子促进肿瘤细胞和肿瘤募集的巨噬细胞间的炎症性干扰,刺激局部血管生成<sup>[29]</sup>。四硫钼酸盐通过降低铜浓度和降低血管生长相关因素,被用于抑制血管生成<sup>[13]</sup>。铜促进血管生成的重要作用是使铜螯合剂成为治疗肿瘤的有效血管抑制剂。

## 3 铜死亡在 NPC 治疗中的作用研究进展

由于 NPC 早期缺乏明显的症状,导致发现时通常已至晚期,易于复发和转移。时至今日,NPC 仍主要应用多学科综合序贯治疗,包括手术切除、化疗和放疗联合治疗方法,但患者预后情况不容乐观。顺铂作为一线化疗药物,与其他化疗药物、放射治疗相结合,在脏器功能的保存中发挥着重要作用<sup>[30]</sup>。然而,和其他类型癌症一样,NPC 对顺铂的耐药性始终得不到有效降低。因此,为了改善治疗效果,需要一种降低癌组织顺铂耐药性的新方法。目前研究表明,通过诱导铜死亡的方式可以降低癌组织对顺铂的耐受性<sup>[31]</sup>。同时,与铜死亡有关的药物也能有效地促使癌细胞死亡,同时又不影响正常组织。这为提高 NPC 患者术后生存率提供了新的思路。

### 3.1 泛素单蛋白酶体通路(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)在 NPC 治疗中的作用

Zhou 等<sup>[32]</sup> 确认 NPC 的癌细胞阻断物 UPP 能够诱导凋亡促进蛋白的表达提高,同时观察凋亡抑制蛋白表达的提高。硼替佐米是第一个临床批准的蛋白酶体抑制剂,用于对几种癌症的抗肿瘤活性<sup>[33]</sup>。硼替佐米对 NPC 细胞有放疗增敏作用,抑制蛋白酶体活性,阻断细胞内多种调节细胞凋亡及信号转导蛋白降解,可诱导肿瘤细胞死亡<sup>[34]</sup>。双硫仑可抑制蛋白酶的活性,引起多泛素化蛋白的积累

以及细胞毒素蛋白的聚集,并导致癌细胞死亡<sup>[35]</sup>。双硫仑-Cu<sup>2+</sup>可以与顺铂联合使用,在体内耐受性良好,可显著抑制 NPC 组织的生长<sup>[36]</sup>。UPP 作为铜死亡调控通路中关键的途径之一,经常通过靶向 UPP 并抑制其表达,进而诱导铜死亡的发生,发挥着显著的抗肿瘤效果。目前 NPC 治疗中对铜死亡相关药物的应用较少,尚未观察到铜死亡药物作为肿瘤抗癌药物的可靠疗效,今后仍需进一步研究探索,筛选出更多有效治疗药物,为 NPC 患者的个体化治疗提供理论依据。

### 3.2 ROS 和谷胱甘肽在 NPC 治疗中的作用

ROS 引起的脂质过氧化反应被认为是目前铜死亡的生物化学特征。双硫仑被用作铁、铜和锌的有效螯合剂,通过破坏含铜的呼吸酶。双硫仑-Cu<sup>2+</sup>可能影响 ROS 水平,诱导线粒体功能改变、氧化还原水平失衡、氧化应激反应,进而诱导细胞死亡<sup>[30]</sup>。用双硫仑-Cu<sup>2+</sup>可以增强其逆转耐药性癌细胞化学耐药性的活性<sup>[37]</sup>。双硫仑-Cu<sup>2+</sup>可以通过激活 ROS/MAPK 信号通路诱导 ROS 的产生并导致 NPC 细胞凋亡<sup>[30]</sup>。进一步研究表明,精氨酸可通过诱发 NPC 细胞中铁离子浓度升高、ROS 聚集、GSH 损失诱导铁死亡,发挥其抗肿瘤活性<sup>[38]</sup>,相应的青蒿琥酯可能聚集 ROS,消耗谷胱甘肽,诱导铜死亡,诱导肿瘤细胞死亡。上述药物在 NPC 中铜死亡的发生与耐药性有很大的相关性,但具体作用机制尚未完全阐明,需要进一步探索。

### 3.3 铜配合物在 NPC 治疗中的作用

目前认为铜是抗肿瘤药物的候选金属材料<sup>[39]</sup>。Cu<sup>2+</sup>与双硫仑配合物通过产生活性氧诱导头颈部肿瘤细胞死亡<sup>[40]</sup>。伊利司莫也是一种铜离子载体,目前为抗癌药物,其可与 Cu<sup>2+</sup>络合形成配合物。结肠癌细胞中,伊利司莫和铜联合处理导致铜滞留,引起活性氧累积,进而导致细胞死亡。在 NPC 中,当引起 ROS 平衡紊乱时,可以诱导显著的细胞周期停滞和凋亡<sup>[36]</sup>,因此伊利司莫可能会消耗谷胱甘肽,诱导铜死亡,诱导肿瘤细胞死亡,可能作为治疗 NPC 的药物。铜配合物可通过影响铜稳态调节过程在铂类药物的治疗中发挥重要作用<sup>[40]</sup>。上述的药物都可能用来治疗 NPC,其机制有待研究。

### 3.4 VEGF 在 NPC 治疗中的作用

VEGF 可诱导新生血管生成,在 NPC 淋巴结转移中发挥了关键作用<sup>[41]</sup>。另有研究显示,转移性 NPC 患者的血清 VEGF 水平显著升高<sup>[42]</sup>。二氢亚特米西宁是青霉素的半合成衍生物,是治疗恶性疟

疾的有效药物。最近的研究发现,二氢亚特米西宁通过促进 NPC 细胞的凋亡、诱导细胞周期阻滞和自噬、抑制血管生成,抑制癌细胞的侵入和迁移,显示抗肿瘤活性<sup>[43]</sup>。贝伐珠单抗是最早用于治疗 NPC 的抗血管生成药物之一,能够选择性地与 VEGF 结合,抑制肿瘤新生血管的生成。VEGF 在 NPC 中高表达,与预后相关,提供抗血管新生治疗所需的靶点。此外,抗血管生成治疗具有诱导肿瘤血管正常化的作用,这为抗血管生成协同治疗、化疗、免疫治疗及其他治疗手段创造了有利条件,已在临床试验中取得初步成果,但其不良反应尤其是出血及心血管事件等应引起高度重视。抗血管生成治疗 NPC 的临床应用模式将进一步优化,改善 NPC 尤其是进展期 NPC 患者的预后。

## 4 小结与展望

最近,Tsvetkov 等<sup>[5]</sup>将铜死亡确定为新的程序性细胞死亡。铜死亡是一种多信号通路机制,由多细胞器、表观遗传、转录、翻译后修饰等多个层面组成的复杂网络调节过程。研究发现,铜代谢失衡会严重影响心脏和中枢神经系统的发育,并对肝脏的正常代谢产生一定的影响<sup>[44]</sup>。由遗传变异引起的铜稳态失衡甚至可能导致危及生命的疾病,如威尔逊氏症<sup>[45]</sup>和帕金森病<sup>[40]</sup>。此外,据报道血清铜浓度降低与子宫内膜癌的发展有关<sup>[46]</sup>。在头颈部恶性肿瘤的进展中也观察到铜稳态的不平衡<sup>[47]</sup>。因此,最近用于调节肿瘤细胞凋亡的铜死亡信号途径正在成为一种新的有效的抗肿瘤策略,相应地也产生了铜死亡药物。据报道,铜与铂类抗肿瘤化合物的耐药性有关,可作为癌症联合治疗中的放射性治疗剂<sup>[48]</sup>。铜还可以通过与双硫仑结合来增强患者的抗肿瘤能力<sup>[49]</sup>。NPC 对放疗效果较敏感,但对局部晚期 NPC 患者的效果较差,因此,将铜死亡用于 NPC 的治疗具有重要学术价值。

NPC 经常以 UPP 为靶点抑制表达,诱导铜死亡,发挥明显的抗肿瘤效果;相比之下,铜络合物可以通过影响铜稳态调节过程对铂类药物的治疗起重要作用;最后,铜稳态失衡抑制了肿瘤细胞的血管生成,这都表明铜死亡作为 NPC 治疗的新靶点。

本文阐述了铜死亡在 NPC 治疗中的作用,为铜死能降低癌组织对顺铂的耐药性提供了机制基础。因此,铜死亡可作为 NPC 治疗的新靶点,但其具体疗效有待进一步临床验证。

## 参考文献:

- [1] 康敏. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2020版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(3): 167-177.
- [2] 许艳芳, 王振国, 王倩倩. 局部晚期鼻咽癌的治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2642-2646.
- [3] 余洪猛, 陈明远, 邱前辉. 鼻咽癌外科治疗专家共识[J]. 肿瘤, 2022, 42(7): 466-480.
- [4] Han J, Hu Y, Liu S, et al. A newly established cuproptosis-associated long non-coding rna signature for predicting prognosis and indicating immune microenvironment features in soft tissue sarcoma[J]. J Oncol, 2022, 2022: 8489387.
- [5] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [6] 朱洁洁, 王华. 铜诱导调节性细胞死亡的作用机制与抗肿瘤治疗的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2022, 32(4): 326-331, 349.
- [7] Liu Y, Liu Y, Ye S, et al. Development and validation of cuproptosis-related gene signature in the prognostic prediction of liver cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 985484.
- [8] Gao C, Kong N, Zhang F, et al. Development and validation of the potential biomarkers based on m6A-related lncRNAs for the predictions of overall survival in the lung adenocarcinoma and differential analysis with cuproptosis[J]. BMC Bioinformatics, 2022, 23(1): 327.
- [9] Ye Z, Zhang S, Cai J, et al. Development and validation of cuproptosis-associated prognostic signatures in WHO 2/3 glioma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 967159.
- [10] Jin JO, Puranik N, Bui QT, et al. The ubiquitin system: an emerging therapeutic target for lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9629.
- [11] 范文海. 蛋白酶体抑制剂对胶质瘤细胞诱导凋亡作用及机制研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2012.
- [12] 孙颖, 张斌. 金属配合物作为蛋白酶体抑制剂的研究进展[J]. 化学通报, 2009, 72(6): 495-500.
- [13] 丁凌芳. 硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的护理对策分析[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(29): 8, 10.
- [14] 邓书会, 徐燕, 隋伟薇, 等. 硼替佐米环磷酰胺和地塞米松联合诱导治疗初诊多发性骨髓瘤患者 131 例的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(20): 1067-1072.
- [15] Chen B, Zhou X, Yang L, et al. A Cuproptosis Activation Scoring model predicts neoplasm-immunity interactions and personalized treatments in glioma[J]. Comput Biol Med, 2022, 148: 105924.
- [16] Denoyer D, Masaldan S, La Fontaine S, et al. Targeting copper in cancer therapy: 'Copper That Cancer'[J]. Metallomics, 2015, 7(11): 1459-1476.
- [17] Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review[J]. Eur J Med Chem, 2015, 97: 55-74.
- [18] Brieger K, Schiavone S, Miller FJ Jr, et al. Reactive oxygen species; from health to disease[J]. Swiss Med Wkly, 2012, 142: w13659.
- [19] Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, et al. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 104: 144-164.
- [20] Tang D, Chen X, Kroemer G. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death[J]. Cell Res, 2022, 32(5): 417-418.
- [21] Ngamchuea K, Batchelor-McAuley C, Compton RG. The copper (ii)-catalyzed oxidation of glutathione[J]. Chemistry, 2016, 22(44): 15937-15944.
- [22] da Silva DA, De Luca A, Squitti R, et al. Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment[J]. J Inorg Biochem, 2022, 226: 111634.
- [23] Tsvetkov P, Detappe A, Cai K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(7): 681-689.
- [24] Kirshner JR, He S, Balasubramanyam V, et al. Elesclomol induces cancer cell apoptosis through oxidative stress[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(8): 2319-2327.
- [25] Nagai M, Vo NH, Shin Ogawa L, et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(10): 2142-2150.
- [26] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. N Engl J Med, 1971, 285(21): 1182-1186.
- [27] Das A, Ash D, Fouda AY, et al. Cysteine oxidation of copper transporter CTR1 drives VEGFR2 signalling and angiogenesis[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(1): 35-50.
- [28] 宋征福, 李泽鹏. 基于 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 通路中医药抑制肝癌血管生成的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(9): 201-206.
- [29] Joimel U, Gest C, Soria J, et al. Stimulation of angiogenesis resulting from cooperation between macrophages and MDA-MB-231 breast cancer cells: proposed molecular mechanism and effect of tetrathiomolybdate[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 375.
- [30] Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 740: 364-378.
- [31] 冯晴, 姜盼, 王学敏, 等. 绿茶多酚 EGCG 通过调节铜离子(顺铂)转运蛋白 CTR1 增加肺癌对顺铂敏感性的研究[C]. 南京: 第十四届全国营养科学大会暨第十一届亚太临床营养大会、第二届全球华人营养科学家大会论文摘要汇编, 2019: 259-260.
- [32] Zhou Z, Zheng K, Zhou S, et al. E3 ubiquitin ligases in nasopharyngeal carcinoma and implications for therapies[J]. J Mol Med (Berl), 2023, 101(12): 1543-1565.
- [33] Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(5): 349-360.
- [34] 王迪, 黄关宏. 硼替佐米对鼻咽癌细胞的放疗增敏作用及机制[J]. 山东医药, 2015, 55(25): 23-25.
- [35] Han J, Liu L, Yue X, et al. A binuclear complex constituted by

- diethyldithiocarbamate and copper(I) functions as a proteasome activity inhibitor in pancreatic cancer cultures and xenografts[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013,273(3):477-483.
- [36] Li Y, Chen F, Chen J, et al. Disulfiram/copper induces antitumor activity against both nasopharyngeal cancer cells and cancer-associated fibroblasts through ROS/MAPK and ferroptosis pathways[J]. *Cancers (Basel)*, 2020,12(1):138.
- [37] Lu Y, Pan Q, Gao W, et al. Leveraging disulfiram to treat cancer: Mechanisms of action, delivery strategies, and treatment regimens[J]. *Biomaterials*, 2022,281:121335.
- [38] Lin R, Zhang Z, Chen L, et al. Dihydroartemisinin (DHA) induces ferroptosis and causes cell cycle arrest in head and neck carcinoma cells[J]. *Cancer Lett*, 2016,381(1):165-175.
- [39] Jiang Y, Huo Z, Qi X, et al. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor theragnostic applications of copper complexes[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2022,17(5):303-324.
- [40] Gaggelli E, Kozłowski H, Valensin D, et al. Copper homeostasis and neurodegenerative disorders (Alzheimer's, prion, and Parkinson's diseases and amyotrophic lateral sclerosis)[J]. *Chem Rev*, 2006,106(6):1995-2044.
- [41] Xue S, Song G, Zhu Y, et al. The efficacy and safety of VEGF/VEGFR inhibitors in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis[J]. *Oral Oncol*, 2022,135:106231.
- [42] Qian CN, Zhang CQ, Guo X, et al. Elevation of serum vascular endothelial growth factor in male patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2000,88(2):255-261.
- [43] Zhu S, Yu Q, Huo C, et al. Ferroptosis: A novel mechanism of artemisinin and its derivatives in cancer therapy[J]. *Curr Med Chem*, 2021,28(2):329-345.
- [44] Bertinato J, L'Abbé MR. Maintaining copper homeostasis: regulation of copper-trafficking proteins in response to copper deficiency or overload[J]. *J Nutr Biochem*, 2004,15(6):316-322.
- [45] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018,14(4):535-562.
- [46] Atakul T, Altinkaya SO, Abas BI, et al. Serum copper and zinc levels in patients with endometrial cancer[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020,195(1):46-54.
- [47] Resslerova A, Raudenska M, Holubova M, et al. Zinc and copper homeostasis in head and neck cancer: Review and meta-analysis[J]. *Curr Med Chem*, 2016,23(13):1304-1330.
- [48] da Silva DA, De Luca A, Squitti R, et al. Copper in tumors and the use of copper-based compounds in cancer treatment[J]. *J Inorg Biochem*, 2022,226:111634.
- [49] Li H, Wang J, Wu C, et al. The combination of disulfiram and copper for cancer treatment[J]. *Drug Discov Today*, 2020,25(6):1099-1108.

(收稿日期:2022-12-11)

**本文引用格式:**吴敏,叶惠平. 铜死亡在鼻咽癌治疗中的作用研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(6): 31-35. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322541

**Cite this article as:** WU Min, YE Huiping. Research progress on cuproptosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2023, 29(6): 31-35. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202322541