

综述

铜离子稳态失调介导的铜死亡在眼科疾病中的研究进展

黄帅¹, 任璇¹, 于欣欣¹, 孙玉莹¹, 孙艳^{2*}¹山东第二医科大学临床医学院, 山东潍坊 261053; ²山东第二医科大学附属医院眼科, 山东潍坊 261000

[中图分类号] R77 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0093.2025.1030

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 黄帅, 任璇, 于欣欣, 等. 铜离子稳态失调介导的铜死亡在眼科疾病中的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(4): 621-628.

[收稿日期] 2025-01-14

[录用日期] 2025-07-06

[上线日期] 2025-10-30

[摘要] 铜是人体必需的微量元素之一, 在体内作为酶的辅助因子参与多种重要的生理活动。铜死亡是由于铜离子在细胞内积累而引发线粒体功能障碍等而导致的程序性细胞死亡; 其主要特征为铜离子积累和三羧酸循环代谢紊乱, 与葡萄膜黑色素瘤、年龄相关性黄斑变性、青光眼等眼科疾病的发生发展密切相关。本文综述铜死亡核心机制及信号通路的相关研究进展, 探讨铜离子稳态失调在眼科疾病中的作用, 分析基于铜死亡干预的潜在治疗策略, 旨在为眼科疾病发病机制研究及新靶点开发提供参考。

[关键词] 铜死亡; 铜离子转运蛋白; 葡萄膜黑色素瘤; 细胞死亡; 机制

Progress on the dysregulation of copper ion homeostasis and cuproptosis in ophthalmic diseases

Huang Shuai¹, Ren Xuan¹, Yu Xin-Xin¹, Sun Yu-Ying¹, Sun Yan^{2*}¹School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261000, China

*Corresponding author, E-mail: 15898946175@sina.com

This work was supported by the Weifang Science and Technology Development Plan Project (2024YX052)

[Abstract] Copper is one of the essential trace elements in human body, with its participation in crucial physiological processes in the body as the cofactors of enzymes. Cuproptosis is a programmed cell death caused by accumulation of copper ion in cell and mitochondrial dysfunction. Its main features are accumulation of copper ion and the metabolic disorder in tricarboxylic acid cycle, and is closely related to the pathogenesis and progression of ophthalmic diseases such as uveal melanoma, age-related macular degeneration, and glaucoma. This review summarizes progress on the core mechanisms and signaling pathways of cuproptosis, explores the role of copper ion dyshomeostasis in ophthalmic diseases, and analyzes potential therapeutic strategies based on cuproptosis intervention, aiming to provide insights for investigating the pathogenesis of ophthalmic diseases and developing novel therapeutic targets.

[Key words] cuproptosis; copper ion transporters; uveal melanoma; cell death; mechanism

铜作为人体必需的微量元素, 在体内作为多种酶的辅助因子参与重要的氧化还原反应^[1]、结缔组织的形成^[2]、神经递质的合成和调节^[3]、免疫功能调节等。铜死亡(cuproptosis)是由于铜离子在细胞内积累而引发线粒体脂质化蛋白聚集及铁硫(Fe-S)簇蛋白不稳定, 导致细胞内发生不同于其他细胞死亡方式的新型调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)。铜死亡的主要特征为铜离子积累与三羧酸循环

(TCA)代谢紊乱^[4], 在多种疾病[如癌症^[5]、神经退行性疾病、肝豆状核变性疾病(Wilson病)^[6]等]中发挥重要作用。

眼科疾病发病涉及多种形式的细胞死亡, 铜死亡作为新型RCD, 为解析眼科疾病的病理进程提供了新视角。铜元素作为细胞色素C氧化酶(cytochrome C oxidase, CCO)的关键成分, 可参与视网膜等眼部组织的能量代谢, 在维持细胞结构和功

[基金项目] 潍坊市科技发展计划项目(2024YX052)

[作者简介] 黄帅, 医学硕士, 主要从事眼底病及眼视光方面的研究

[通信作者] 孙艳, E-mail: 15898946175@sina.com

能方面具有重要价值；铜死亡与部分眼部疾病的发生及发展紧密相关，包括糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性(AMD)及白内障(cataract)等^[7]。本文综述铜死亡的特征及相关分子通路，在细胞层面综述铜过载与铜死亡在相关眼部疾病中的研究进展，探讨利用铜死亡治疗眼部疾病需要解决的问题，旨在为预防和治疗眼部疾病提供新思路。

1 铜死亡

铜死亡是由铜过量所触发的铜依赖性线粒体细胞死亡形式，其形态学上没有凋亡小体形成^[8]、细胞核固缩^[9]，也无自噬体^[10]与焦亡小体^[11]的形成；主要表现为内质网松散、线粒体皱缩及细胞空泡化；诱发因素主要集中于铜离子过载与线粒体功能障碍，明显不同于铁死亡的谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 依赖、焦亡的 Gasdermin D (GSDMD) 蛋白调控^[12](表 1)。

1.1 铜稳态

1.1.1 人体内的铜稳态 在正常生理条件下，铜代谢起始于胃肠道吸收^[13]。铜借助主动转运机制于小肠被吸收^[14]。此后，位于肠黏膜细胞膜上的铜转运蛋白 1(copper transport protein 1, CTR1)或前列腺六段跨膜上皮抗原(six-transmembrane epithelial antigen of prostate, STEAP)负责摄取铜离子^[15-16]；铜离子(Cu⁺)进入肠黏膜细胞后，可与金属硫蛋白结合^[17]，从而实现初步的储存并调控转运过程。随后，铜离子经基底侧膜的铜转运 ATP 酶 α 肽(ATPase alpha

polypeptide, ATP7A)^[18]转运至血液。

在血液中，铜主要以与铜蓝蛋白结合的形式储存并得以运输^[19]。铜的排出主要依靠胆汁排泄，此过程主要受肝细胞中的铜转运 ATP 酶 β 肽(ATPase beta polypeptide, ATP7B)调控^[20]；肝脏将多余的铜转运至胆汁后再排出体外，少量铜也可通过尿液、汗液等其他途径排出。

1.1.2 细胞中的铜稳态 在细胞层面，铜离子(Cu²⁺)通过细胞膜上的 CTR1 与 STEAP 进入细胞内部，并被运输至不同的细胞器^[21]。在细胞质内，超氧化物歧化酶铜伴侣将铜离子转运并介导铜-锌超氧化物歧化酶(Cu-Zn superoxide dismutase, Cu-Zn SOD)的合成与激活。Cu-Zn SOD 是一种重要的抗氧化酶，能够催化超氧阴离子(O₂⁻)转化为过氧化氢(H₂O₂)和氧气(O₂)，借此清除细胞内的活性氧(ROS)自由基，从而保护细胞免受氧化损伤。当转运至线粒体时，铜参与细胞呼吸链关键组成部分——CCO 的合成；铜离子可与 CCO 中的亚基相结合，在氧化磷酸化产生 ATP 的能量代谢过程中起着关键作用^[22]。

1.2 铜死亡发生机制

1.2.1 铜离子失衡启动铜死亡 铜离子稳态的维持主要依赖于 3 个关键的 CTR，即 CTR1、ATP7A 和 ATP7B。其中，CTR1 承担着摄取铜进入细胞的重要职责，而 ATP7A 和 ATP7B 则主要负责将细胞内的铜转运出去，以维持细胞正常的生理功能与代谢活动。然而，受铜离子载体干扰^[23]或铜代谢相关基因异常等因素的影响，铜离子在细胞内出现异常积累，为

表 1 铜死亡、细胞坏死、凋亡、铁死亡、焦亡与自噬的差别

Tab.1 The differences between cuproptosis, necrosis, apoptosis, ferroptosis, pyroptosis and autophagy

项目	铜死亡	细胞坏死	凋亡	铁死亡	焦亡	自噬
形态学特征	内质网松散；染色 体破裂；线粒体皱 缩；细胞空泡化	细胞肿胀；细胞膜 破裂；内容物溢出	细胞骨架解体；细 胞皱缩；染色质凝 集；凋亡小体形成	线粒体嵴减少；线粒 体膜密度增高；细胞 核形态正常	细胞肿胀膨大；焦 亡小体形成；细胞 内容物释放	细胞体积变小；自噬 体出现；染色质凝聚 缺失；胞质空泡化
诱发因素	铜离子过载；抗氧 化物质缺失；线粒 体功能障碍	辐射；化学毒物； 微生物感染	内质网应激；病毒 感染；辐射	代谢异常；氧化还原 失调；重金属中毒	免疫调节异常；环 境毒素；细菌感染	营养缺失；病原体感 染；药物作用
关键调控 因子	铁氧还原蛋白 1、 硫辛酸合成酶、铁 硫簇	RIPK1、RIPK3、肿 瘤坏死因子受体 1、 Caspase-8	Bcl-2、Caspase-3、 Caspase-9、p53	GPX4、System XC ⁻ 、 FSP1、p53、SLC7A11	GSDMD、NLRP3、 Caspase-1	Beclin-1、LC3、 Pink1、AMPK、雷帕 霉素靶蛋白
免疫特征	主要促炎	多数促炎	主要抗炎	促炎	促炎	主要抗炎
诱导剂	伊利司莫、NSC- 319726、双硫仑	PAMPS、部分化 疗药	星形孢菌素、 TRAIL、依托泊苷	爱拉斯汀、叔丁基过 氧化氢	过氧化氢、 A23187、纳米颗粒	ABT-737、雷帕霉 素、白藜芦醇
抑制剂	青霉胺、 Emeramide、氧化磷 酸化抑制剂	坏死抑制素-1、 GSK872、槲皮素	AG-825、X 连锁凋 亡抑制蛋白、辛 存素	环吡酮胺、DFO、去 铁酮、铁抑素-1	Z-VAD-FMK、Q- VD-OPH、新磺 酰胺	LY294002、3-甲基腺 嘌呤、巴弗洛霉 素 A1

RIPK. 苏氨酸蛋白激酶；Caspase. 胱天蛋白酶；Bcl-2. B 淋巴细胞瘤-2 基因；p53. 肿瘤蛋白 p53；GPX4. 谷胱甘肽过氧化物酶 4；System XC⁻. 胱氨酸-谷氨酸反向转运体 XC⁻ 系统；FSP1. 铁死亡抑制蛋白 1；SLC7A11. 溶质载体家族 7 成员 11；GSDMD. Gasdermin D 蛋白；NLRP3. NOD 样受体家族含 Pyrin 结构域蛋白 3；Beclin-1. 自噬调节蛋白 Beclin-1；LC3. 微管相关蛋白 1 轻链 3；Pink1. PTEN 诱导激酶 1；AMPK. 腺苷酸活化蛋白激酶；PAMPS. 细胞渗透性不可逆泛胱天蛋白酶抑制剂；TRAIL. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体；Emeramide. 1,3-(N-巯基乙羧酰胺)苯；DFO. 去铁胺甲磺酸盐

引发一系列细胞死亡提供了基础。

1.2.2 线粒体是铜死亡的关键场所 线粒体是存在于大部分真核生物中的细胞器,在能量转换、细胞内钙稳态调节、细胞凋亡等过程中发挥关键作用,被称为细胞的“能量工厂”^[24]。铜离子异常蓄积可结合线粒体TCA脂酰化成分,致脂酰化蛋白聚集、Fe-S簇蛋白不稳定,阻断TCA;同时通过Fenton反应诱导ROS生成,加剧线粒体功能障碍,最终触发铜死亡^[25]。

1.2.3 氧化应激进一步增加细胞损伤 铜离子代谢紊乱会干扰细胞内氧化还原平衡,诱导氧化应激^[1]。氧化应激会损害线粒体的结构与功能,破坏线粒体膜的完整性,抑制线粒体呼吸作用,导致线粒体ROS生成能力增强,同时细胞清除ROS能力下降,形成恶性循环加剧氧化应激,进而干扰细胞内正常信号传导通路,最终导致细胞死亡^[26]。

1.3 铜死亡核心调控因子

1.3.1 铁氧还原蛋白1(Ferredoxin 1, FDX1) FDX1基因编码一类保守的小分子质量Fe-S簇蛋白,是调控铜死亡发生的关键上游因子^[27]。正常情况下,FDX1维持线粒体内各种氧化还原反应间的电子传递,当细胞内铜离子异常累积时,其将电子传递给下游铜伴侣蛋白,激活毒性铜复合物形成,产生毒性应激,激活级联反应^[28];将Cu²⁺还原为Cu⁺,增加Fe-S簇蛋白的不稳定性,导致离子载体循环。FDX1能激活S-腺苷甲硫氨酸,启动脂化酶-硫辛酸合酶(lipoic acid synthetase, LIAS)催化硫辛酸生物合成并介导酶促脂化反应^[29],促进蛋白质硫辛酰酯化,干扰线粒体呼吸链中TCA。

1.3.2 LIAS LIAS是线粒体中催化硫辛酰合成的关键酶^[30]。硫辛酸是保障TCA、氨基酸代谢等关键细胞代谢途径的重要物质^[31]。细胞内铜离子水平一旦失衡,LIAS即进入应激状态^[32]。过量的铜离子可特异性地结合至LIAS的活性位点,干扰LIAS的活性^[33];进一步通过FDX1/LIAS介导的硫辛酰途径诱导硫辛酰化修饰的二氢硫辛酰-S-乙酰转移酶(dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT)发生寡聚化,影响TCA,引发蛋白质毒性应激,诱发铜死亡。

1.3.3 DLAT DLAT是线粒体中丙酮酸脱氢酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)的组成成分之一。DLAT编码PDC中的E2亚基,发挥底物转化与催化衔接的功能^[34]。PDC可促进丙酮酸转化为乙酰辅酶A并进入TCA^[35]。当过量铜离子通过载体运入细胞后,可与DLAT蛋白上的某些关键氨基酸残基形成配位键,诱导蛋白构象发生改变及DLAT寡聚化(蛋白质亚基聚集形成多聚体),不溶性的DLAT增加导致细胞毒性,诱发铜死亡^[36]。

1.4 眼部微环境中的铜死亡 血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)由视网膜血管内皮细胞(retinal microvascular endothelial cells, RVECs)与视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)通过紧密连接构成^[37]。BRB的铜死亡由铜稳态失衡触发。铜离子可通过类Fenton反应诱导氧化应激^[38],结合线粒体脂酰化蛋白引发功能障碍,进而降解Zona Occludens 1(ZO-1)、闭合蛋白(occluding)等紧密连接蛋白,破坏BRB通透性^[39],参与视网膜疾病进展。

2 铜死亡与眼科疾病

2.1 眼组织中的铜 铜作为人体眼组织中的必需微量元素,在维持眼部微环境稳态中发挥重要作用^[40]。铜在脉络膜、视网膜中含量相对较高,且与年龄、性别及相关金属代谢等因素存在关联,其中男性RPE中铜水平明显高于女性^[41]。铜稳态失衡与多种视网膜疾病相关,如AMD、青光眼等^[42-43];在Wilson病中,铜代谢异常致使角膜后弹力细胞层表面铜沉积过多而出现Kayser-Fleischer环^[44]。

2.2 铜死亡与眼部疾病

2.2.1 葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM) UM是一种侵袭性较强的眼内恶性肿瘤,其发病率居成人眼内恶性肿瘤的首位^[45]。UM原发于脉络膜、睫状体与虹膜,这些部位富含黑色素细胞,为肿瘤的发生提供了适宜环境^[46]。UM总体预后较差,多数患者确诊时已发生远处微转移^[47]。值得注意的是,近年来“铜死亡”这一新型细胞死亡机制的发现,有望开辟UM治疗的新靶点,为攻克UM带来了曙光。

在UM研究领域,铜死亡相关基因(cuproptosis-related genes, CRGs)具有重要意义^[48]。基于癌症基因组图谱计划(TCGA)和基因表达公共(GEO)数据库的CRGs预后模型显示,高风险UM患者活化CD4⁺/CD8⁺T细胞浸润增加,且对厄洛替尼更敏感;铜死亡诱导剂可抑制UM细胞活力,其效应可被四硫钼酸盐逆转^[49]。在免疫微环境分析中,药物敏感性分析结果显示,低风险组对A-770041、环胺、紫杉醇及雷帕霉素更敏感,高风险组对厄洛替尼敏感性更高;该发现提示厄洛替尼或可作为高风险UM患者的潜在治疗药物,同时筛选出的其他候选药物为临床精准治疗提供了新思路^[50]。

CRGs在UM的预后评估、疾病机制研究具有重要意义,为开发针对该疾病的新治疗方法提供了潜在靶点。但仍需进一步探究其具体机制,并开展前瞻性研究以验证其临床应用价值。

2.2.2 圆锥角膜(keratoconus, KC) KC是一种慢性、渐进性的非炎性角膜变性疾病,主要表现为角

膜扩张,中央区域逐渐变薄,并向前隆起呈圆锥状,由此引发不规则散光与高度近视^[51]。从病理生理角度看,该疾病根源在于角膜基质层内的胶原纤维结构及排列出现紊乱,原本规整有序的纤维束架构逐步瓦解,致使角膜抗张力减弱^[52]。

越来越多的研究致力于如何延缓KC进展,铜死亡是研究方向之一。KC中铜死亡相关研究显示,经CRGs数据集与KC差异表达基因(DEGs)交集分析,得到1个铜死亡相关DEG^[53]。一项探讨铜水平与KC关联的横断面研究发现,KC组血清铜水平明显低于对照组,不同KC阶段间血清铜水平无显著差异^[54]。需注意的是,该研究仅检测血清铜水平,而铜离子的强亲角质性可能导致其在角膜基质胶原纤维间沉积,通过类Fenton反应诱导氧化损伤,血清铜或因负反馈调节代偿性降低。此外,横断面研究设计难以明确铜水平降低与KC进展的因果关系,其确切机制仍需纵向队列研究验证。

2.2.3 青光眼 青光眼位列全球不可逆致盲眼病之首,严重危及患者的视觉健康;病理性眼压增高导致的视神经受损与视野缺损是其主要特征^[55]。临床表现为视力减退、视野缩窄及视盘特异性改变,急性发作时伴眼部剧痛、头痛、恶心呕吐及视力急剧下降;此危急状态需紧急就医降眼压以保留视力,重症者可危及生命^[56]。在治疗上,降眼压是关键,可采用药物、激光或手术方式,神经保护剂及细胞与基因疗法也在逐步应用^[57]。

铜离子失衡与线粒体损伤通过病理性线粒体功能障碍形成协同作用,共同影响青光眼的发生发展^[58]。Nikhalashree等^[59]发现,青光眼患者房水中铜水平明显高于对照组,但赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)的活性增加不明显,此现象可能与样本量局限性、检测方法灵敏度不足及铜离子通过非LOX依赖途径参与病理过程相关,未来需通过扩大样本量、优化检测技术及探索铜离子直接作用靶点以明确机制。Iqbal等^[60]探究局部使用眼科类固醇对眼压的影响,发现局部使用眼科类固醇与房水中铜水平降低、眼压升高相关,低水平铜可能是类固醇诱导眼压升高的原因之一,在维持正常眼压中起重要作用;低水平铜可能通过影响透明质酸的代谢,进而影响房水流出,导致眼压升高。

铜离子通过线粒体靶向载体特异性蓄积于线粒体基质,造成线粒体铜/锌离子比值失衡,干扰线粒体DNA的复制与转录^[61]。铜离子可结合TCA中硫辛酰化的DLAT亚基,诱导蛋白寡聚化及聚集,阻断丙酮酸向乙酰辅酶A转化,致使TCA中间产物蓄积,并引发线粒体膜电位崩解^[62]。上述机制共同促进视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)的线粒体

凋亡与铜死亡进程。

铜死亡机制的研究为探讨青光眼的病理机制注入了新的活力,尽管面临多重挑战,但随着基础研究深入、跨学科技术融合,有可能重塑青光眼诊疗格局,为守护患者视力带来曙光。

2.2.4 AMD AMD是一种多因素诱发的致盲性眼病,可导致进行性视力损害,对中心视力的影响尤为严重,显著加重患者的生活负担^[63]。AMD发病机制复杂,主要受遗传、氧化应激、慢性炎症等多种因素共同作用,致使黄斑中心凹附近的色素上皮发生改变,并出现出血与渗出症状^[64-65]。预计到2040年,全球AMD患者数量将攀升至2.88亿^[66]。因此,全方位深入探究AMD的发病全程,寻觅延缓疾病进展、挽救患者视力的有效方法,始终是眼科医学领域的核心任务。

微量元素铜、锌等可能参与AMD的发病过程^[67]。晚期AMD患者RPE中线粒体铜过载,铜离子与线粒体CCO亚基相结合,进而激活核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2),使血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 β 的表达上调;同时,抑制细胞色素C氧化酶合成因子(synthesis of cytochrome C oxidase 1, SCO1)和细胞色素C氧化酶组装因子(cytochrome C oxidase assembly protein 11, COX11)的功能,致使CCO活性降低,电子传递链中断,ATP生成减少。铜离子可与PDC、 α -酮戊二酸脱氢酶复合体等复合物的DLAT亚基结合,诱导蛋白质寡聚化和聚集,阻断丙酮酸向乙酰辅酶A的转化,对TCA产生影响。此外,FDX1通过LIAS介导使硫辛酸合成增多,进一步加剧脂酰化蛋白的聚集,从而导致细胞毒性,诱导RPE发生铜死亡^[68]。

2.2.5 遗传性眼病 遗传性眼病是一类因基因缺陷而引发的眼部疾病集群,涵盖多种遗传学类型^[69]。铜离子稳态失衡及铜死亡与之紧密相关。研究显示,Wilson病的ATP7B突变,导致肝脏铜排泄障碍,过量铜离子释放入血循环,全身脏器包括眼成为过量铜蓄积的“靶点”^[70]。角膜内皮铜沉积致Kayser-Fleischer环形成,为Wilson病重要诊断指征。去铜治疗对眼部症状改善有积极作用,控制铜离子水平对预后至关重要,深入研究三者关系有望为Wilson病诊疗提供新方向^[71]。Wu等^[72]发现,ATP7B基因在斑马鱼眼部发育中起关键作用,其缺失可导致视网膜细胞发育缺陷,且与铜离子紊乱、氧化应激和内质网应激密切相关,提示ATP7B功能缺陷导致的铜离子紊乱可能是遗传性眼病中视网膜病变及其他眼部发育缺陷的关键因素。

3 铜死亡与其他细胞死亡形式之间的串扰

细胞死亡形式之间的串扰是指不同细胞死亡通路通过共同分子靶点、交叉激活信号分子、协同调控微环境等方式形成的相互作用网络；这为多种疾病的发病机制提供了新见解^[73]。

3.1 细胞凋亡 铜死亡可通过线粒体呼吸链功能障碍诱导 ROS 生成，激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路介导的凋亡级联反应，导致线粒体膜通透性改变产生协同致死效应^[26,74]。铜离子载体可选择性靶向突变型 UM，通过将铜转运至线粒体，在 Cu^{2+} 还原为 Cu^+ 过程中产生大量 ROS，选择性激活肿瘤抑制激酶 LATS1，促进 Yes 相关蛋白(YAP)磷酸化并抑制其核积累，进而下调锌指蛋白 SNAI2 的表达以抑制 UM 细胞迁移。体内外实验显示，伊利司莫对编码鸟嘌呤核苷酸结合蛋白的 GNAQ 或 GNAI1 基因突变 UM 细胞的半数抑制浓度(IC_{50})低至纳摩尔级别，且与比美替尼联用可增强致死效应，克服耐药性，提示两者存在协同通路^[75]。

3.2 铁死亡 铜死亡通过干扰线粒体 TCA 与 Fe-S 簇蛋白稳定性，协同铁死亡依赖的脂质过氧化和 GPX4 失活，形成基于氧化还原失衡的双重死亡通路^[76]。氧化应激状态下，铁过载可加剧线粒体铜离子的异常蓄积，进一步抑制线粒体复合物的活性；同时，NRF2 通路的激活不足，可导致抗氧化防御系统失效，协同促进两种死亡途径的进展^[77]。

3.3 焦亡 焦亡是炎症相关细胞死亡。经典焦亡通路中，NOD 样受体家族含 Pyrin 结构域蛋白 3(NLRP3)炎症小体激活后，诱导胱天蛋白酶(Caspase)-1 切割 GSDMD 蛋白，释放其 N 端结构域破坏细胞膜，并释放白介素(IL)- 1β 、IL-18 等促炎因子^[78]。研究发现，肿瘤微环境(TME)中 ROS 生成，可激活 NLRP3 炎症小体-Caspase-1-GSDMD 通路诱导焦亡，此后持续产生的 ROS 可抑制铜外排蛋白 ATP7A 表达，减少胞内铜离子外排，并损伤线粒体功能，协同促进铜离子与 DLAT 结合介导的铜死亡^[79]。铜-绿原酸自组装纳米颗粒在酸性 TME 中降解并释放 Cu^{2+} 与绿原酸， Cu^{2+} 通过催化 TME 中 H_2O_2 生成 ROS 并消耗谷胱甘肽，一方面激活 Caspase-1/GSDMD 通路诱导焦亡，另一方面下调 Fe-S 簇蛋白 FDX1 并促进线粒体 DLAT 寡聚化诱导铜死亡，且焦亡与铜死亡可协同引发免疫原性细胞死亡并释放损伤相关分子模式，最终显著增强肿瘤杀伤与抗肿瘤免疫应答^[80]。

3.4 自噬 铜可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)或抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)激酶途径或直接与 Unc-51 样激酶 1(Unc-51-like activating kinase 1,

ULK1)或 ULK2 结合诱导自噬；铜介导的微管相关蛋白 1 轻链 3(MAP1LC3)增加和转录因子 EB(TFEB)的激活分别有助于自噬小体和自噬溶酶体的形成^[81]。研究表明，脑靶向纳米平台通过转铁蛋白受体 1 介导将瑞戈非尼与 Cu^{2+} 递送至胶质母细胞瘤内，诱导致死性自噬停滞以阻碍受损线粒体的清除，而 Cu^{2+} 则通过下调线粒体铜外排蛋白 ATP7B 破坏铜稳态，促进线粒体中脂酰化 DLAT 聚集与铁硫簇蛋白 FDX1 积累，触发铜死亡并加剧线粒体损伤，二者协同增强对胶质母细胞瘤的杀伤效应^[82]。

铜死亡与细胞凋亡、铁死亡、焦亡、自噬的串扰以 ROS 调控、线粒体功能紊乱及关键分子介导为核心。铜死亡可通过 JNK 通路与凋亡协同杀伤 UM 细胞；通过氧化还原失衡与铁死亡形成双重致死通路；经 NLRP3-ROS-ATP7A 轴与焦亡协同诱导免疫原性细胞死亡；通过 AMPK/mTOR 通路与自噬协同增强肿瘤杀伤。此类串扰可为疾病机制研究提供新视角，也可铜死亡相关联合治疗克服耐药、提升疗效提供理论支撑。

4 总结与展望

铜死亡作为线粒体代谢依赖的铜驱动型 RCD，其调控机制与眼部微环境形成独特疾病网络，可为解析眼科疾病提供突破性视角。相较于凋亡、铁死亡等细胞死亡方式，铜死亡通过靶向线粒体 TCA 脂酰化蛋白、干扰 Fe-S 簇蛋白稳态，可更精准地解释 AMD RPE 渐进死亡、青光眼 RGC 线粒体衰竭及 UM 代谢适应性耐药等关键病理环节。

当前研究已初步证实铜稳态失调与眼科疾病的关联，但仍需要更深入的探索。KC 中血清铜水平降低与角膜病理改变的因果关系缺乏纵向队列验证；青光眼房水中铜水平升高却未伴随 LOX 活性显著激活，提示非 LOX 铜毒性通路尚未明确；Wilson 病中 ATP7B 突变致视网膜发育缺陷，其与氧化应激、内质网应激的分子连锁机制仍缺乏充分证据。针对上述待解问题，未来的机制解析更需依托高分辨率技术展开。通过单细胞空间转录组技术构建 UM、AMD 的铜死亡图谱，同时结合线粒体靶向铜探针与活体共聚焦成像技术，追踪铜离子跨 BRB 转运与线粒体皱缩的关联，有可能为阐明铜稳态失调驱动眼部病理进程的核心机制提供依据。

基于铜死亡 FDX1/LIAS/DLAT 核心调控轴及线粒体 TCA 脂酰化蛋白靶向的机制研究基础，眼科疾病的新治疗策略需聚焦精准递送与通路协同。针对 UM，建议设计 CTR 抑制剂与线粒体抗氧化剂联用方案；针对青光眼、AMD，可构建视网膜色素上皮靶向纳米载体；针对遗传性铜代谢异常眼病，可探

索腺相关病毒介导的ATP7B基因定点修复。跨学科的协作将推动铜死亡研究从基础研究向临床转化,为改善致盲性眼病预后提供新路径。

【参考文献】

- [1] Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health[J]. *Mol Aspects Med*, 2005, 26(4-5): 268-298.
- [2] O'Dell BL. Roles for iron and copper in connective tissue biosynthesis[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1981, 294(1071): 91-104.
- [3] D'Ambrosi N, Rossi L. Copper at synapse: release, binding and modulation of neurotransmission[J]. *Neurochem Int*, 2015, 90: 36-45.
- [4] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 378.
- [5] Qin Y, Liu Y, Xiang X, *et al.* Cuproptosis correlates with immunosuppressive tumor microenvironment based on pan-cancer multiomics and single-cell sequencing analysis[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 59.
- [6] Teschke R, Eickhoff A. Wilson disease: copper-mediated cuproptosis, iron-related ferroptosis, and clinical highlights, with comprehensive and critical analysis update[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4753.
- [7] Ugarte M, Osborne NN, Brown LA, *et al.* Iron, zinc, and copper in retinal physiology and disease[J]. *Surv Ophthalmol*, 2013, 58(6): 585-609.
- [8] Wu Y, Ai H, Xi Y, *et al.* Osteoclast-derived apoptotic bodies inhibit naive CD8⁺ T cell activation via Siglec15, promoting breast cancer secondary metastasis[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(9): 101165.
- [9] Mccall K. Genetic control of necrosis – another type of programmed cell death[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(6): 882-888.
- [10] Debnath J, Gammoh N, Ryan KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575.
- [11] Rao Z, Zhu Y, Yang P, *et al.* Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [12] 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.
- [13] Pierson H, Yang H, Lutsenko S. Copper transport and disease: what can we learn from organoids?[J]. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39: 75-94.
- [14] Espinosa CD, Stein HH. Digestibility and metabolism of copper in diets for pigs and influence of dietary copper on growth performance, intestinal health, and overall immune status: a review[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2021, 12(1): 13.
- [15] Knutson MD. Steap proteins: implications for iron and copper metabolism[J]. *Nutr Rev*, 2007, 65(7): 335-340.
- [16] Chen J, Jiang Y, Shi H, *et al.* The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(10): 1415-1429.
- [17] Calvo J, Jung H, Meloni G. Copper metallothioneins[J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(4): 236-245.
- [18] Zhou Y, Zhang L. The interplay between copper metabolism and microbes: in perspective of host copper-dependent ATPases ATP7A/B[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1267931.
- [19] Kirsipuu T, Zadorožnaja A, Smirnova J, *et al.* Copper(II)-binding equilibria in human blood[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5686.
- [20] La Fontaine S, Mercer JFB. Trafficking of the copper-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeostasis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 463(2): 149-167.
- [21] 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.
- [22] Swaminathan AB, Gohil VM. The role of COA6 in the mitochondrial copper delivery pathway to cytochrome c oxidase[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 125.
- [23] Zheng P, Zhou C, Lu L, *et al.* Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 271.
- [24] González-Arzola K, Díaz-Quintana A. Mitochondrial factors in the cell nucleus[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13656.
- [25] Tian Z, Jiang S, Zhou J, *et al.* Copper homeostasis and cuproptosis in mitochondria[J]. *Life Sci*, 2023, 334: 122223.
- [26] Vo TTT, Peng TY, Nguyen TH, *et al.* The crosstalk between copper-induced oxidative stress and cuproptosis: a novel potential anticancer paradigm[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 353.
- [27] Zulkifli M, Spelbring AN, Zhang Y, *et al.* FDX1-dependent and independent mechanisms of elesclomol-mediated intracellular copper delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(10): e2216722120.
- [28] Dreishpoon MB, Bick NR, Petrova B, *et al.* FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(9): 105046.
- [29] Joshi PR, Sadre S, Guo XA, *et al.* Lipoylation is dependent on the ferredoxin FDX1 and dispensable under hypoxia in human cells[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(9): 105075.
- [30] Qin L, Cao X, Huang T, *et al.* Identification of potential biomarkers of cuproptosis in cerebral ischemia[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1410431.
- [31] Mayr JA, Zimmermann FA, Fauth C, *et al.* Lipoic acid synthetase deficiency causes neonatal-onset epilepsy, defective mitochondrial energy metabolism, and glycine elevation[J]. *Am J Hum Genet*, 2011, 89(6): 792-797.
- [32] Tang D, Chen X, Kroemer G. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death[J]. *Cell Res*, 2022, 32(5): 417-418.
- [33] Guo P, Niu Z, Zhang D, *et al.* Potential impact of cuproptosis-related genes on tumor immunity in esophageal carcinoma[J]. *Aging*, 2023, 15(24): 15535-15556.
- [34] Goguet-Rubio P, Seyran B, Gayte L, *et al.* E4F1-mediated control of pyruvate dehydrogenase activity is essential for skin homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(39): 11004-11009.
- [35] Li C, Li Y, He L, *et al.* PI3K/Akt signaling regulates bioenergetics in immortalized hepatocytes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 60: 29-40.
- [36] Li Z, Zhou H, Zhai X, *et al.* MELK promotes HCC carcinogenesis through modulating cuproptosis-related gene DLAT-mediated mitochondrial function[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 733.
- [37] O'Leary F, Campbell M. The blood-retina barrier in health and disease[J]. *FEBS J*, 2023, 290(4): 878-891.
- [38] Tsang T, Davis CI, Brady DC. Copper biology[J]. *Curr Biol*, 2021, 31(9): R421-R427.

- [39] Gu T, Kong M, Duan M, *et al.* Cu exposure induces liver inflammation *via* regulating gut microbiota/LPS/liver TLR4 signaling axis[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 278: 116430.
- [40] Binks T, Lye JC, Camakaris J, *et al.* Tissue-specific interplay between copper uptake and efflux in *Drosophila*[J]. *J Biol Inorg Chem*, 2010, 15(4): 621-628.
- [41] Wills NK, Sadagopa Ramanujam VM, Kalariya N, *et al.* Copper and zinc distribution in the human retina: relationship to cadmium accumulation, age, and gender[J]. *Exp Eye Res*, 2008, 87(2): 80-88.
- [42] Harju N. Regulation of oxidative stress and inflammatory responses in human retinal pigment epithelial cells[J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100 Suppl 273: 3-59.
- [43] Zawadzka I, Mlynarczyk M, Falkowska M, *et al.* Dietary patterns; serum concentrations of selenium, copper, and zinc; copper/zinc ratio; and total antioxidant status in patients with glaucoma[J]. *PLoS One*, 2024, 19(4): e0301511.
- [44] Ferenci P. Wilson's disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(8): 726-733.
- [45] Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer[J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31(2): 241-257.
- [46] Smit KN, Jager MJ, de Klein A, *et al.* Uveal melanoma: towards a molecular understanding[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2020, 75: 100800.
- [47] Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P. Uveal melanoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(5): 549-553.
- [48] Huang W, Yang F, Zhang Y, *et al.* A newly established cuproptosis-related gene signature for predicting prognosis and immune infiltration in uveal melanoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11358.
- [49] Chen Y, Chen X, Wang X. Identification of a prognostic model using cuproptosis-related genes in uveal melanoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 973073.
- [50] Yang Y, Li Q, Chen J, *et al.* A cuproptosis-related prognostic signature for guiding clinical diagnosis and treatment in uveal melanoma patients[J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e36324.
- [51] Singh RB, Koh S, Sharma N, *et al.* Keratoconus[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 81.
- [52] Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, *et al.* The pathogenesis of keratoconus[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(2): 189-195.
- [53] Liu J, Gao J, Xing S, *et al.* Bioinformatics analysis of signature genes related to cell death in keratoconus[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12749.
- [54] Zarei-Ghanavati S, Yahaghi B, Hassanzadeh S, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D, selenium, zinc and copper in patients with keratoconus[J]. *J Curr Ophthalmol*, 2020, 32(1): 26-31.
- [55] Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review[J]. *JAMA*, 2014, 311(18): 1901-1911.
- [56] Kang JM, Tanna AP. Glaucoma[J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105(3): 493-510.
- [57] Jayaram H, Kolko M, Friedman DS, *et al.* Glaucoma: now and beyond[J]. *Lancet*, 2023, 402(10414): 1788-1801.
- [58] Moos WH, Faller DV, Glavas IP, *et al.* Treatment and prevention of pathological mitochondrial dysfunction in retinal degeneration and in photoreceptor injury[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 203: 115168.
- [59] Nikhalashree S, George RJ, Shantha B, *et al.* Copper, lysyl oxidase activity, and collagen in aqueous humour of primary glaucoma: an association with clinical parameters[J]. *Ophthalm Res*, 2023, 66(1): 949-957.
- [60] Iqbal Z, Muhammad Z, Shah MT, *et al.* Relationship between the concentration of copper and iron in the aqueous humour and intraocular pressure in rabbits treated with topical steroids[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2002, 30(1): 28-35.
- [61] Sabnam S, Rizwan H, Pal S, *et al.* CEES-induced ROS accumulation regulates mitochondrial complications and inflammatory response in keratinocytes[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 321: 109031.
- [62] Li Z, Zhou H, Zhai X, *et al.* MELK promotes HCC carcinogenesis through modulating cuproptosis-related gene DLAT-mediated mitochondrial function[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(11): 733.
- [63] Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, *et al.* Age-related macular degeneration[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 31.
- [64] Kuan V, Warwick A, Hingorani A, *et al.* Association of smoking, alcohol consumption, blood pressure, body mass index, and glycemic risk factors with age-related macular degeneration: a Mendelian randomization study[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139(12): 1299-1306.
- [65] Liu M, Wu S, Wu Y, *et al.* Rubus suavissimus S. Lee extract alleviates oxidative stress and inflammation in H₂O₂-treated retinal pigment epithelial cells and in high-fat diet-fed mouse retinas[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2023, 28(11): 279.
- [66] Wong WL, Su X, Li X, *et al.* Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2014, 2(2): e106-e116.
- [67] Flinn JM, Kakalec P, Tappero R, *et al.* Correlations in distribution and concentration of calcium, copper and iron with zinc in isolated extracellular deposits associated with age-related macular degeneration[J]. *Metallomics*, 2014, 6(7): 1223-1228.
- [68] Aloysius Dhivya M, Aberami S, Nikhalashree S, *et al.* Copper mediates mitochondrial biogenesis in retinal pigment epithelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10): 165843.
- [69] Georgiou M, Robson A G, Fujinami K, *et al.* Phenotyping and genotyping inherited retinal diseases: molecular genetics, clinical and imaging features, and therapeutics of macular dystrophies, cone and cone-rod dystrophies, rod-cone dystrophies, Leber congenital amaurosis, and cone dysfunction syndromes[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2024, 100: 101244.
- [70] Walshe JM. The eye in Wilson disease[J]. *QJM*, 2011, 104(5): 451-453.
- [71] Chevalier K, Maugé-Fayssé M, Vasseur V, *et al.* Eye involvement in Wilson's disease: a review of the literature[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(9): 2528.
- [72] Wu Y, Liu W, Li L, *et al.* *Atp7b* deficiency induces zebrafish eye developmental defects[J]. *Metallomics*, 2023, 15(5): mfa024.
- [73] Li J, Jia YC, Ding YX, *et al.* The crosstalk between ferroptosis and mitochondrial dynamic regulatory networks[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2756-2771.
- [74] Yang H, Xie Y, Yang D, *et al.* Oxidative stress-induced apoptosis in granulosa cells involves JNK, p53 and Puma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25310-25322.
- [75] Li Y, Yang J, Zhang Q, *et al.* Copper ionophore elesclomol selectively targets GNAQ/11-mutant uveal melanoma[J]. *Oncogene*, 2022, 41(27): 3539-3553.
- [76] Li Y, Du Y, Zhou Y, *et al.* Iron and copper: critical executioners of ferroptosis, cuproptosis and other forms of cell death[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21: 327.

- [77] Moos WH, Faller DV, Glavas IP, *et al.* Treatment and prevention of pathological mitochondrial dysfunction in retinal degeneration and in photoreceptor injury[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 203: 115168.
- [78] Li S, Sun Y, Song M, *et al.* NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis exerts a crucial role in astrocyte pathological injury in mouse model of depression[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(23): e146852.
- [79] Zhong J, Lu XC, Zheng X, *et al.* Inducing pyroptosis and cuproptosis using copper carriers for ROS-augmented effective cancer therapy[J]. *ACS Mater Lett*, 2024, 6(9): 4282-4290.
- [80] Zhou Y, Wang Q, Wang Q, *et al.* Self-assembled copper chlorogenic acid nanoparticles: Inducing pyroptosis and cuproptosis to activate antitumor immunity[J]. *J Control Release*, 2025, 384: 113941.
- [81] Xue Q, Kang R, Klionsky DJ, *et al.* Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175-2195.
- [82] Jia W, Tian H, Jiang J, *et al.* Brain-targeted HFn-Cu-REGO nanoplatfrom for site-specific delivery and manipulation of autophagy and cuproptosis in glioblastoma[J]. *Small*, 2023, 19(2): e2205354.

(责任编辑: 蒋铭敏)

