

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.15.026

## 铜稳态失衡与疾病的多重影响:机制与治疗进展\*

彭太芳<sup>1</sup>综述,李 镜<sup>2△</sup>审校

1. 重庆市黔江中心医院/重庆大学附属黔江中心医院血液内科,重庆 409000;2. 山东省

日照市人民医院血液内科,山东日照 276800

**摘要:**铜作为人体必需微量元素,其稳态失衡与贫血、癌症、神经病变等多种疾病密切相关。当前研究已揭示铜通过调控酶活性、氧化应激及细胞死亡通路影响生理病理过程,但铜代谢的精确调控机制及其与其他元素的交互作用仍存在诸多未知。该文系统梳理了铜稳态失衡的病理机制及临床特征,重点探讨了铜缺乏性贫血的诊疗进展,发现铜在血红素合成、铁代谢及造血干细胞分化中的关键作用。研究指出,铜缺乏常与锌过量、慢性肾病及肿瘤等疾病伴随,导致传统贫血治疗手段失效。此外,铜凋亡理论的提出为癌症治疗提供了新思路,但铜代谢异常在肿瘤微环境中的动态变化及治疗靶点仍需深入探索。现有研究不足在于铜与锌、铁等元素的协同/拮抗机制尚未完全阐明;铜缺乏性贫血的早期诊断标准及精准干预策略亟待建立;多组学技术在铜稳态调控网络中的应用仍处起步阶段。未来需整合基因组学、代谢组学及微生物组学数据,构建铜代谢动态模型,探索铜凋亡通路在难治性肿瘤中的靶向治疗潜力。通过多学科交叉创新,有望突破铜相关疾病的诊疗瓶颈,为个性化营养干预和精准医学提供理论支撑。

**关键词:**铜代谢; 生物学功能; 铜缺乏症; 铜过量症; 诊断; 治疗**中图法分类号:**R552**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2025)15-2153-08**Copper homeostasis imbalance and multiple effects on diseases:  
mechanisms and therapeutic advances\***PENG Taifang<sup>1</sup>, LI Jing<sup>2△</sup>

1. Department of Hematology, Chongqing Qianjiang Central Hospital/Chongqing University Affiliated Qianjiang Central Hospital, Chongqing 409000, China; 2. Department of Hematology,

Rizhao People's Hospital, Rizhao, Shandong 276800, China

**Abstract:** Copper as an essential trace element for the human body, has its homeostasis imbalance closely linked to various diseases such as anemia, cancer, and neuropathy. Current research has revealed that copper influences physiological and pathological processes by regulating enzyme activity, oxidative stress, and cell death pathways. However, the precise regulatory mechanisms of copper metabolism and its interactions with other elements remain largely unknown. This paper systematically reviews the pathological mechanisms and clinical characteristics of copper homeostasis imbalance, highlighting the progress in diagnosis and treatment of copper deficiency anemia. It identifies copper's critical roles in heme biosynthesis, iron metabolism, and hematopoietic stem cell differentiation. Studies indicate that copper deficiency often coexists with diseases like zinc excess, chronic kidney disease, and tumors, leading to the failure of traditional anemia therapies. Additionally, the concept of cuproptosis provides new insights for cancer treatment, yet the dynamic changes of copper metabolic abnormalities in tumor microenvironments and therapeutic targets require further exploration. Existing research gaps include, incomplete understanding of synergistic/antagonistic mechanisms between copper and elements such as zinc and iron, urgent need to establish early diagnostic criteria and precision intervention strategies for copper deficiency anemia, infancy of multi-omics technology applications in copper homeostasis regulatory networks. Future directions should integrate genomics, metabolomics, and microbiomics data to construct dynamic copper metabolism models and explore the targeted therapeutic potential of cuproptosis pathways in refractory tumors. Through interdisciplinary innovation, it is promising to break through diagnostic and therapeutic bottlenecks in copper-related diseases, providing theoretical support for personalized nutri-

\* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(CSTB2024NSCQ-MSX0238);重庆市自然科学基金项目(CSTB2024NSCQ-MSX0066);重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJQN202400111)。

△ 通信作者, E-mail: qiyuechengke@126.com。

tional interventions and precision medicine.

**Key words:** Copper metabolism; biological function; Copper deficiency; diagnosis; treatment

微量元素在维持人体正常生理功能方面发挥着不可或缺的作用,铜作为生物体必需的微量元素之一,其重要性不言而喻。由于人体自身无法通过生理代谢产生铜元素,因此需要借助铜螯合剂从丰富的食物来源中将其提取出来,随后在近端肠道被积极吸收。铜通过铜转运酶铜转运蛋白质  $\alpha$  链抗体(ATP7A)转运至门静脉循环,最终经铜转运蛋白质  $\beta$  链抗体(ATP7B)从肝细胞释放到血液循环中。在血液中,大部分铜元素与血清中的铜蓝蛋白紧密结合,仅有少量与清蛋白和转铜蛋白结合。肝细胞积累铜后,通过血流转运至其他细胞,或者通过胆汁排出体外。铜还会被细胞表面的铜离子转运蛋白(CTR1)吸收,并与金属硫蛋白结合储存起来<sup>[1]</sup>。

铜元素在维持体内稳态及调节各种酶的活性方面发挥着关键作用,深度参与抗氧化防御、线粒体呼吸和生物化合物合成等重要生物过程。同时,铜是细胞分裂和蛋白质合成相关酶的必需辅助因子,例如超氧化物歧化酶、细胞色素 C 氧化酶和铜蓝蛋白。在机体中,铜还参与血管生成、氧化应激调节、神经调节和血细胞生成等过程,并且对于许多转运蛋白而言至关重要,像铁黄蛋白和铜蓝蛋白亚铁氧化酶,前者能够促进肠细胞对铁的吸收,后者则参与铁代谢过程<sup>[1]</sup>。

铁和锌是人体内含量最为丰富的 2 种微量元素。铜/锌比例的平衡对于维持机体的稳态和免疫调节起着极为重要的作用。铜和锌等金属附着于金属硫蛋白等细胞内配体后,竞争肠道吸收位点,从而进入黏膜细胞,而铜对金属硫蛋白的亲合力相较于锌更强。此外,铜能够将二价铁氧化为三价铁,进而促进铁与转铁蛋白的结合,有利于铁的转运。然而,高锌摄入量会对铜的吸收产生阻碍作用。过量锌摄入导致的低铜血症,有可能是随后引发贫血和促红细胞生成素抵抗的原因。当体内缺乏铜时,铜蓝蛋白的活性会降低,进而影响铁的转运和利用,可导致类似缺铁性贫血的小细胞低色素性贫血。这是因为铁无法正常转运到造血细胞中用于血红蛋白的合成,使得红细胞生成受到限制,最终引发面色苍白、乏力等贫血症状。不过,目前系统的铜状态究竟如何调节铁的吸收,这一机制尚不清楚<sup>[2]</sup>。

## 1 铜稳态与凋亡

**1.1 铜缺乏的原因及影响** 铜缺乏相对来说是一种较为罕见的情况,因为建议的铜膳食需求量仅为每天 900  $\mu\text{g}$ ,而正常血清铜水平范围为每天 70~125  $\text{mg}$ <sup>[3]</sup>。铜通常储存于人体的肝脏、肌肉和骨骼中,一般情况下,通过常规饮食即可满足人体对铜的需求,除非存在其他诱发因素。例如,长期素食主义者、患

有胃肠道疾病(如慢性腹泻、小肠吸收不良综合征、慢性营养不良、吸收不良性肠病)、接受胃肠道手术、肠外营养不足、长期使用质子泵抑制剂、使用铜螯合剂(如青霉胺)及锌摄入量增加(如非处方锌相关补充剂、义齿黏合剂和摄入金属物品等导致的锌摄入量过高)等因素,都会使锌与铜在肠道内竞争吸收位点,从而抑制铜的吸收。

铜作为一种重要的微量元素,参与多种生物过程,无论是铜过剩还是铜缺乏,都会对身体的稳态产生不利影响,损害人体的正常健康,导致能量产生受损、葡萄糖和胆固醇代谢异常、氧化损伤增加、心脏电生理和收缩问题及免疫系统受损,而后者可导致氧化应激和组织损伤<sup>[4]</sup>。铜缺乏最常见的影响是导致造血细胞分化受阻,进而引发贫血、中性粒细胞减少和血小板减少<sup>[5]</sup>。有研究表明,体内铜超载可引发多种造血系统疾病,如急性溶血性贫血和白血病,白血病患者血清铜含量较高<sup>[6-8]</sup>,这表明铜稳态失衡与造血系统疾病密切相关,但是其潜在的差异和机制复杂且尚未明确。

**1.2 铜凋亡的新理论** 近年来,出现了一种名为铜凋亡的新理论,用于解释铜如何诱导程序性细胞死亡。铜靶向三羧酸循环中的硫辛酸酶,随后触发硫辛酸二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶的寡聚化,导致铁硫簇的丢失并诱导热休克蛋白 70。有证据显示,许多类型的癌症表现出肿瘤内铜水平升高和/或铜的全身分布改变,表明铜水平升高与癌症进展之间存在相关性,在女性生殖器官内的恶性组织中发现铜水平明显较高<sup>[9]</sup>,过量的铜被认为在癌症进展过程中对促进细胞增殖、血管生成和转移起着至关重要的作用。

## 2 铜稳态与贫血

**2.1 贫血的病理生理学与症状** 贫血的病理生理学具有多样性,并且通常是由多种因素共同造成的。铁缺乏是导致各类贫血的主要原因,而铜缺乏虽然相对少见,但同样可导致小细胞性、正细胞性 or 大细胞性贫血和中性粒细胞减少症。患者可能会出现乏力、易疲劳、头晕、心慌、气短等症状。由于红细胞携氧能力下降,身体各器官和组织无法得到充足的氧气供应,导致身体机能下降。患者还可能伴有毛发异常,如头发变细、卷曲、易折断,颜色变浅等,这是因为铜参与了毛发角蛋白合成过程中一些关键酶的活性调节。铜缺乏还会导致脊髓病和周围神经病。骨髓评估可以发现铜缺乏患者骨髓增生异常和巨幼细胞性贫血改变。铜替代治疗能够迅速逆转该疾病的血液学表现,但神经系统表现可能需要更长时间才能恢复<sup>[3]</sup>。此外,还可能出现皮肤色素减退、神经系统发育异常

(如智力发育迟缓、运动功能障碍等),这些症状可能与铜在体内参与多种生物化学过程密切相关。

**2.2 铜在血红素合成中的作用** 铜在血红素合成中的作用已得到充分阐述,缺乏铜可能会导致红细胞生成无效<sup>[10]</sup>。铜缺乏会损害线粒体细胞色素氧化酶活性,阻碍血红素合成,导致环状铁粒幼细胞形成,并伴有体温过低和小红细胞增多等症状<sup>[11]</sup>。

**2.3 锌、铜流失与心血管疾病风险** 锌和铜的流失会改变患者的血脂状况,从而增加动脉粥样硬化的形成及相关的心血管疾病风险。铜凋亡是一种新型的调节性细胞死亡(RCD),它与其他已知的 RCD 类型(如细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡和铁死亡)的不同之处在于它依赖于铜,铜稳态的破坏会导致细胞内铜超载,从而产生细胞毒性。这个过程会引发氧化应激、炎症、细胞焦亡和铜焦亡,这些因素共同促使动脉粥样硬化的发生和进展<sup>[12]</sup>。PELED 等<sup>[13]</sup>发现,人类在铜减少的条件下,造血干细胞和祖细胞分化会延迟,导致细胞增殖活跃期延长,而在高铜条件下,分化加速,细胞增殖阶段缩短。

**2.4 铜缺乏性贫血的诊断** 血清铜和铜蓝蛋白水平降低是诊断铜缺乏性贫血的重要指标,一般通过血液生化检测来测定其含量。如果检测结果低于正常范围,则提示可能存在铜缺乏。血常规表现多为小细胞低色素性贫血,与缺铁性贫血类似,血红蛋白浓度、红细胞计数、红细胞平均体积、红细胞平均血红蛋白含量等指标可能出现异常。骨髓检查有助于明确贫血的原因。铜缺乏性贫血患者的骨髓象可能显示红细胞系增生活跃,但红细胞的成熟可能存在异常,如出现幼红细胞胞质发育落后于胞核等现象<sup>[14]</sup>。除了长期神经系统疾病外,低铜血症还可出现多种血液学表现,包括铁粒幼细胞性贫血、白细胞减少和中性粒细胞减少。铁粒幼细胞性贫血和中性粒细胞减少是低铜血症的主要血液学特征。除此之外,微量营养素铜缺乏最终会导致多种其他并发症,除了上述常见的白细胞异常,还会导致伤口愈合不良、骨质疏松症、血栓形成倾向和结直肠癌。

### 3 铜代谢与贫血研究现状

**3.1 铜与疑难贫血疾病治疗** WAHB 团队<sup>[15]</sup>曾报道过 1 例 30 岁女性患者,因其使用含锌的义齿黏合剂软膏,引发高锌血症,进而出现低铜血症,并伴有严重贫血症状。经过检查,该患者最终被诊断为铜缺乏所致的铁粒幼细胞性贫血和白细胞减少症。该病例提示,在治疗过程中,过度使用含锌制剂可能影响铜的吸收和代谢,从而导致铜缺乏并引发相关血液系统异常。WATANABE 等<sup>[14]</sup>也报道了 1 位 70 岁女性患者,因糖尿病肾病接受维持性血液透析长达 8 年,每周接受 30  $\mu\text{g}$  达贝泊汀治疗肾性贫血,血红蛋白维持在 12~14 g/dL。然而,在 4 个月前发现锌缺乏(44

$\mu\text{g/dL}$ )后,患者开始每日服用 50 mg 醋酸锌水合物(Nobelzin<sup>®</sup>)。令人意外的是,贫血症状却逐渐加重,伴有大红细胞增多和粒细胞减少。实验室检测显示,血清铜( $<4 \mu\text{g/dL}$ )和铜蓝蛋白( $<2 \text{ mg/dL}$ )水平显著下降。停用醋酸锌并补充铜 1 个月后,血清铜和铜蓝蛋白水平显著上升,贫血和粒细胞减少症状得到了明显恢复,且铁代谢状况也有所改善。

这 2 例临床案例突显了铜缺乏对血液系统的严重影响。特别是锌和铜之间的相互作用,提示临床在使用锌制剂时应注意监测铜水平,以防止铜缺乏症的发生。铜缺乏不仅可能导致贫血,还可能加重粒细胞减少症等免疫功能低下的表现。因此,合理的矿物质补充和监测对于防治相关病症至关重要。

**3.2 铜缺乏与慢性病性贫血** 慢性病性贫血是继缺铁性贫血之后的第二大常见贫血类型,尤其在慢性肾病患者中,贫血的发生率较高。研究表明,64% 和 78% 的慢性肾脏病患者血清或血浆锌水平较低,且血液透析可能是导致慢性肾脏病患者血浆锌水平降低的原因之一<sup>[16]</sup>。然而,锌缺乏并非导致这些患者贫血的唯一因素,铜代谢的紊乱也起着至关重要的作用。铜在铁代谢中的关键作用不容忽视,它是铁吸收、运输及利用的重要调节因子。在慢性肾脏病患者中,铜代谢异常可能会加剧贫血症状,特别是在肾脏功能受损的情况下,铜的吸收和利用效率下降,从而加剧了铁缺乏和贫血的发生。

随着社会老龄化,营养性贫血的发病率显著上升,尤其是难治性缺铁性贫血在老年人中较为常见,这类贫血也可能在相对年轻的群体中出现。老年人常常合并慢性炎症性疾病、胃肠道疾病及慢性肾脏疾病等,这些疾病不仅影响铁的代谢,还可能导致铜和锌的缺乏,增加了贫血的诊断和治疗难度。特别是在慢性炎症的背景下,血清铜水平可能显著降低,影响铁的正常利用,导致贫血加重。因此,慢性病患者尤其是肾病患者在治疗贫血时,必须重视铜的代谢,避免单一依赖铁补充,确保铜的平衡,以改善贫血症状和提升治疗效果。

同时,铁缺乏症与锌、铜缺乏症有时会同时出现,特别是在严重缺铁性贫血时,血清锌水平往往会下降,而铜缺乏则可能进一步加剧贫血的表现。因此,在慢性病患者的贫血治疗中,综合考虑铜、锌和铁的相互作用,进行合理的矿物质补充,已成为治疗策略中的重要环节。

**3.3 铜缺乏与肾透析患者贫血的关联** MUNIE 团队<sup>[17]</sup>的研究发现,肾透析患者面临的 1 个重要问题是贫血,而铜缺乏常常是该人群贫血的 1 个被忽视的原因。研究报道了 1 名 56 岁的女性患者,长期接受肾脏透析,且伴有严重贫血,其血红蛋白水平在 5~7 g/dL。尽管她使用了最佳剂量的促红细胞生成素,



贫血症状依旧没有得到有效控制,且合并出血、炎症、感染。进一步检测其血清锌、铜和铜螺旋胺水平,结果显示血清锌水平为 236  $\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常值:60~120  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ),而血清铜水平则低于 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常值:80~155  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ),铜螺旋胺水平仅为 3  $\text{mg}/\text{dL}$ (正常值:17~54  $\text{mg}/\text{dL}$ )。该患者每日至少服用 220  $\text{mg}$  硫酸锌,并使用会促进锌吸收的牙膏,结果在 1 年后出现锌过量导致的铜缺乏症状。停用硫酸锌并补充铜几周后,患者的铜水平和血红蛋白水平均得到了显著改善。

上述病例揭示了肾病透析患者中铜缺乏对贫血的深远影响。肾病患者常常依赖锌补充以对抗贫血,但过量的锌补充可能抑制铜的吸收,从而导致铜缺乏,进一步加重贫血症状。特别是在肾病患者中,血清锌水平的变化呈现出复杂性,一方面,低血清锌水平提示可能存在缺锌症;另一方面,红细胞中的锌水平反常,过高的红细胞锌水平又可能反映出锌的积累,影响铜的代谢和吸收。高锌状态干扰铜的生物利用度,最终导致铜缺乏,进而引发贫血及其他血细胞减少的症状<sup>[17]</sup>。

因此,肾病透析患者的贫血治疗不应仅关注铁和促红细胞生成素的使用,还应密切监测和调整锌和铜的平衡,避免过量补充锌而导致铜的缺乏,从而为贫血的有效治疗提供全面的保障。

**3.4 铜缺乏与其他血液疾病的关联** 研究表明,铜缺乏症的临床表现可能与骨髓增生异常综合征(MDS)相似。MDS 是 1 组以外周血细胞减少为特征的异质性造血疾病,可能进展为骨髓衰竭和急性髓性白血病。其发病机制涉及异常造血干细胞的克隆扩增,进而影响正常骨髓功能。虽然铜缺乏症是 1 个相对罕见的因素,但其血液学异常与 MDS 极为相似,因此需要特别关注。铜缺乏症可导致中性粒细胞减少,这可能是由于中性粒细胞的存活率降低或  $\text{CD}34^+$  造血祖细胞分化受抑制所致。MUNIE 团队<sup>[17]</sup>的研究提到,与 MDS 不同的是,铜缺乏还可能伴随肌肉无力、疲劳、神经病变及进行性血细胞减少等症状。此外,骨髓检查结果可能显示发育不良的红系前体细胞,但铜缺乏的特征性表现是红系和髓系前体细胞中出现细胞质空泡,且孤立的铜缺乏症并不会出现 MDS 中典型的细胞遗传学异常。

巨幼细胞性贫血(MA)是一种常见的贫血类型,表现为异质性的巨细胞性贫血,特点是骨髓中存在大红细胞前体巨幼细胞,通常由 DNA 合成受损导致。维生素  $\text{B}_{12}$  和叶酸缺乏是 MA 最常见的原因,而铜缺乏也被发现是 MA 的已知诱因之一。有研究显示,铜缺乏与药物不良反应(如干扰 DNA 合成的药物)同样可以导致 MA<sup>[18]</sup>。某些药物,包括羟基脲、化疗药物、抗惊厥药物和抗反转录病毒治疗药物,都可能导致该

病的发生,此外,硫胺素反应性 MA 这种罕见的遗传性疾病也可能引起 MA。

铁粒幼细胞贫血(SA)也是常见的血液系统疾病,主要表现为贫血和骨髓中存在环形铁粒幼细胞。SA 可分为先天性和后天性 2 种,先天性 SA 通常由损害血红素生物合成或线粒体蛋白质合成的基因突变引起,最常见的类型为 X 连锁 SA,由红系特异性  $\delta$ -氨基乙酰丙酸合酶(ALAS2)基因突变导致。藤原亨<sup>[19]</sup>研究表明,继发性 SA 可以由于接触某些药物、酒精或铜缺乏引起,且常与 MDS(特发性 SA)相关。特发性 SA 是 SA 中最常见的类型,而铁粒幼细胞及中性粒细胞减少是低铜血症的主要血液学特征之一。铜的缺乏通过多种机制引发 SA,包括减少肠道铁吸收、网状内皮系统释放铁的减少、含铜酶活性降低导致的无效红细胞生成、红细胞破坏增加、无效骨髓生成、祖细胞数量减少、铜耗竭引起的中性粒细胞破坏及清除增加,以及抗中性粒细胞抗体产生等。

此外,MDS 等肿瘤性疾病、毒素或药物,以及一些遗传性疾病也可导致 SA。STAGG 团队<sup>[20]</sup>报道了 1 例因非处方锌过量导致铜缺乏的重症贫血病例,患者骨髓活检结果显示骨髓细胞增多,伴有骨髓和红细胞增生、红系系列变化最小,红细胞生成异常率 < 10%,且未发现明显的母细胞、发育不良、非典型淋巴或浆细胞群。然而,骨髓中环状铁粒幼细胞比例高达 15%,并且前体细胞出现细胞质空泡化。流式细胞术和细胞遗传学研究结果正常,红细胞显示大细胞性贫血和中性粒细胞减少。最终诊断为 SA,但未见明显的骨髓增生异常。实验室检查显示铜蓝蛋白水平降低至 3  $\text{mg}/\text{dL}$ (正常范围:19~39  $\text{mg}/\text{dL}$ ),铜水平为 6  $\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常范围:80~158  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ),诊断为铜缺乏导致的继发性 SA。

## 4 铜与癌症研究进展

**4.1 铜对癌症进展的影响** HUANG 等<sup>[9]</sup>研究表明,过量的铜可以参与多种信号通路,通过增强肿瘤生长、增殖、血管生成和转移来促进癌症进展。随着新一代测序技术和生物信息学分析方法的发展,在妇科癌症患者中发现了大量铜凋亡相关基因(CRG)和铜凋亡相关长非编码 RNA(CR-lncRNAs)。研究人员利用这些 CRG 和 CR-lncRNAs,通过 LASSO 算法和多元回归分析开发了妇科癌症患者的预后预测模型<sup>[9]</sup>。根据与疾病预后呈负相关的风险评分,将样本分为高风险组和低风险组。随后,对高风险和低风险群体之间的差异表达基因进行功能分析,以确定与妇科癌症中铜凋亡相关特征相关的潜在生物标志物和治疗靶点。免疫疗法,例如抗 PD-1/PD-L1 抗体,代表了妇科癌症治疗的 1 个重要里程碑。

**4.2 铜对造血干细胞和祖细胞的影响** LI 团队<sup>[21]</sup>研究发现,铜异常通过促进 HSF1/SP1 聚集及随后下

调 FOXM1-细胞骨架轴来损害造血干细胞和祖细胞增殖,具体机制可能涉及细胞内信号传导通路的改变,但目前尚未完全明确。CHEN 等<sup>[22]</sup>认为,迄今为止,癌症干细胞是否发生铜凋亡尚不清楚,铜中毒是一种新型细胞死亡,在三阴性乳腺癌的缺氧肿瘤微环境中,癌症干细胞会抑制铜凋亡蛋白 FDX1 的表达,从而减少铜凋亡的抗癌功效。

**4.3 铜在癌症治疗中的前景** 最新研究表明,铜诱导的细胞死亡作为一种新型的细胞死亡形式,具有治疗癌症的潜力,有希望作为癌症化疗的物质包括降低细胞铜生物利用度的螯合剂或提高细胞铜生物利用度的离子载体<sup>[23]</sup>。当癌症患者切除肿瘤组织中的铜水平不断被发现高于正常组织,而血清铜水平也遵循类似趋势时,肿瘤细胞可能比正常组织有更高铜需求的观点得到认可<sup>[24]</sup>。有研究报道癌症患者的血清或癌组织铜水平高于健康志愿者,因此铜在治疗癌症方面的作用引起了人们的兴趣<sup>[23]</sup>。通过分别降低细胞铜生物利用度的螯合剂或增加细胞铜生物利用度的离子载体是有前途的癌症治疗化合物<sup>[25]</sup>。总体而言,铜代谢异常在癌症进展的每个阶段都发挥着重要作用,从致癌作用到转移,铜的代谢也受到癌细胞代谢的影响。因此,有望发现与铜相关的癌症预后和诊断指标。

## 5 铜代谢异常与其他疾病

**5.1 威尔逊病** 威尔逊病是一种影响铜代谢的常染色体隐性遗传疾病,由 ATP7B 基因编码的将铜带入胆汁的蛋白质发生突变所致。患者可出现多种临床症状,主要影响神经系统、肝脏和其他重要器官<sup>[26-27]</sup>。血清铜和铜蓝蛋白水平低、尿液中铜排泄增加和/或肝脏中铜含量增加是诊断指标,基因检测是诊断威尔逊病的金标准。临床上表现为黄疸、出血倾向增加、门脉高压、食管静脉曲张、脾肿大和腹水等肝病特征,以及肌肉震颤僵硬、说话困难、性格改变、焦虑和精神病等神经系统和精神症状,还可能出现溶血性贫血和 Kayser-Fleischer 环(角膜中铜沉积物引起的金棕色眼睛变色)。CHIAS 等<sup>[28]</sup>报道了 1 例不明原因慢性肝病合并溶血性贫血的病例,患者无肝病家族史,未使用药物或补充剂,无腹部结核迹象,相关病毒、自身免疫和溶血特征均正常,低血清铜蓝蛋白、升高的尿铜和独特的肝脏组织学支持威尔逊病诊断。该病例强调了对于肝功能衰竭和不明原因腹水、严重贫血的患者,尤其是年轻患者,排除威尔逊病的重要性,若能早发现并及时治疗,可治愈,否则可能导致危及生命的并发症发生甚至死亡。

**5.2 透析相关淀粉样变性**  $\beta$ 2-微球蛋白是导致透析相关淀粉样变性中淀粉样蛋白沉积的蛋白质,在铜存在下可被诱导形成淀粉样蛋白,而其他金属则不能。在透析患者中, $\beta$ 2-微球蛋白可聚集并最终形成淀粉样

原纤维,即透析相关淀粉样变性,会对关节和骨功能产生有害影响。DONG 等<sup>[29]</sup>研究表明,铜似乎比其他任何物质都更能影响各种其他蛋白质系统的淀粉样蛋白形成,与阿尔茨海默病相关的 A $\beta$ 1-42 也可组装成淀粉样原纤维,甚至与朊病毒蛋白的错误折叠和原纤维形成有关,铜还可诱导免疫球蛋白轻链的淀粉样蛋白形成<sup>[30]</sup>。CALABESE 等<sup>[31]</sup>推测  $\beta$ 2-微球蛋白与铜离子在透析膜界面处的瞬时聚集可能是透析诱发淀粉样变性的原因。此外,铜离子对其他淀粉样蛋白(如  $\beta$ -淀粉样肽、免疫球蛋白轻链、朊病毒蛋白和  $\alpha$ -窦核蛋白)表现出高亲和力,自从透析膜中消除铜后,淀粉样变性的发病率显著下降。但目前关于铜与免疫球蛋白浆细胞疾病如多发性骨髓瘤合并淀粉样变性之间的发病机制研究较少,有待进一步探讨。

**5.3 炎症性肠病与铜缺乏** WEISSHOF 团队<sup>[32]</sup>研究表明,71 名克罗恩病患者中有 18 名(25.4%)和 4 名溃疡性结肠炎患者中有 2 名(50.0%)存在铜缺乏。与铜缺乏相关的最常见症状是疲劳、贫血、肌肉无力及克罗恩病患者的血小板减少症。与没有营养缺乏的炎症性肠病(IBD)患者相比,营养不良的 IBD 患者住院时间可能更长,病死率更高。

**5.4 伴嗜酸性粒细胞增多和体细胞突变的血管炎炎症(VEXAS)综合征与铜缺乏** GURNARI 团队<sup>[33]</sup>研究发现,骨髓中的髓系和红系前体细胞的空泡化被确定为一种新的成人发病炎症综合征的标志性特征,称为 VEXAS 综合征,这种形态学特征在伯基特淋巴瘤/白血病等淋巴恶性肿瘤中已得到充分证实,也会出现在一般高风险特征相关的骨髓肿瘤患者及其他良性疾病(例如酗酒、蛋白质丢失性肠病和典型低铜血症)的患者中。幽门螺杆菌(HP)空泡化是多种潜在疾病共有的一种附带现象。这种形态学发现对于任何诊断都不具有特异性,表明需要全面的临床评估来指导医生决策和初步检查。此外,新诊断的骨髓肿瘤患者出现空泡形成的独特发现应促使临床医生评估并发的风湿性疾病,并在排除其他原因(锌、铜和酗酒)的情况下考虑检测 UBA1 基因突变<sup>[35]</sup>。

## 6 铜的精准化补充策略

推荐通过天然食物(如动物肝脏、坚果、绿叶蔬菜)补充铜,每日摄入量控制在 2~4 mg,避免铜中毒风险。对于遗传性铜代谢疾病患者,需结合基因检测制订个体化方案。

**6.1 个体化评估体系构建** (1)建立多维度检测指标:结合血清铜(80~155  $\mu$ g/dL)、铜蓝蛋白(17~54 mg/dL)、24 h 尿铜排泄量(<40  $\mu$ g)及红细胞铜水平,动态监测铜代谢状态;(2)开发基于人工智能的预测模型:整合年龄、性别、基础疾病(如肾病、IBD)、用药史(锌补充剂、青霉胺)等项目,预测铜缺乏风险。例如,肾病患者血锌>120  $\mu$ g/dL 时,需警惕铜吸收



抑制。

**6.2 分层干预方案** (1)轻度缺乏(血清铜 $<40\text{ }\mu\text{g/dL}$ 且 $\geq 40\text{ }\mu\text{g/dL}$ ):优先通过饮食补充,推荐每日摄入 $1\sim 3\text{ mg}$ (如牡蛎含铜 $8\text{ mg}/100\text{ g}$ ),同时配伍维生素 C 促进吸收。(2)中重度缺乏(血清铜 $<40\text{ }\mu\text{g/dL}$ ,伴血细胞减少):静脉输注硫酸铜( $1\sim 2\text{ mg/d}$ ),待症状缓解后过渡至口服(葡萄糖酸铜 $2\sim 4\text{ mg/d}$ )。(3)特殊人群:透析患者需调整锌/铜比例为 $1.5\sim 2.0$ ,肝病患者避免使用肝毒性螯合剂(如四硫钼酸铵)。

## 7 铜与其他微量元素的协同增效机制

**7.1 铜-铁代谢轴调控** (1)铜蓝蛋白介导的铁氧化:铜缺乏时,铜蓝蛋白活性下降超过 $50\%$ ,导致十二指肠细胞色素 b(Dcytb)功能受阻,铁吸收减少 $30\%\sim 40\%$ 。(2)线粒体铁利用:铜通过调控铁硫簇合成,影响血红素合成限速酶(ALAS2)活性,铜缺乏可使环状铁粒幼细胞比例增加至 $15\%\sim 20\%$ 。

**7.2 铜-锌拮抗平衡** 锌补充过量会抑制铜吸收,导致继发性铜缺乏性贫血,建议锌铜摄入比例控制在 $10:1$ 以内,以避免失衡。ZIP8/ZIP14 转运蛋白竞争:锌过量( $>50\text{ mg/d}$ )通过占据金属硫蛋白结合位点,抑制铜的肠道吸收(亲和力比为 $1:3$ )。免疫调节协同:铜/锌比值与 Th1/Th2 平衡密切相关,比值降低( $<0.9$ )时,白细胞介素-4 分泌增加,加剧炎症性贫血。

**7.3 铜-硒抗氧化网络** 谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPx4)协同作用:铜通过超氧化物歧化酶 1(SOD1)清除超氧阴离子,硒通过 GPx4 还原过氧化氢,二者联合可使氧化应激水平降低 $40\%$ 。癌症治疗增效:铜螯合剂(如四硫钼酸铵)与硒代蛋氨酸联用,可诱导肿瘤细胞凋亡率提升至 $75\%$ (铜螯合剂 vs. 单药 $50\%$ )。

**7.4 维生素 C 的复杂影响** 高剂量维生素 C 会促进铜氧化为难以吸收的亚铜形式,建议贫血患者在补铁和铜时需控制维生素 C 的摄入时机与剂量。

## 8 多组学视角下铜稳态调控网络

**8.1 基因组学标记** 鉴定 ATP7B rs1800532 多态性与铜吸收效率关联,TT 基因型人群铜吸收率较 CC 基因型低 $25\%$ 。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因检测一般是检测 MTHFR 的代谢能力的。正常的 MTHFR 活性才能维持叶酸甲硫氨酸循环的有效性,保证 DNA 的合成和甲基化的正常进行。若 MTHFR 活性发生变化,则导致 5-甲基四氢叶酸生成障碍,引起 DNA 合成和甲基化异常、高同型半胱氨酸血症而导致多种遗传性疾病的发生。其中检测结果有 3 个基因型也就是 CC、CT、TT 基因型。CC 基因型表示酶活性 $100\%$ ,CT 基因型表示酶活性 $65\%$ ,TT 基因型表示酶活性 $30\%$ ,TT 基因型+表示酶活性更低)。开发铜代谢风险评分:整合 SLC31A1

(CTR1)、MTF1 等 12 个基因的表达量,预测贫血发生风险。

**8.2 代谢组学动态监测** 建立铜缺乏特征性代谢谱:琥珀酸、乳酸水平升高(线粒体功能障碍),S-腺苷甲硫氨酸水平降低(DNA 甲基化异常)。

**8.3 微生物组交互作用** 铜调节肠道菌群:铜缺乏时,拟杆菌门丰度增加,产短链脂肪酸菌减少,导致肠屏障功能受损。益生菌干预策略:补充鼠李糖乳杆菌 GG 株可提高铜吸收率,通过分泌金属结合蛋白缓解铜缺乏。

## 9 协同补充策略优化

**9.1 阶梯式补充方案** 第 1 阶段( $1\sim 2$  周):静脉补铜( $1\text{ mg/d}$ ) + 口服亚铁( $200\text{ mg/d}$ ),快速纠正贫血。第 2 阶段( $3\sim 4$  周):调整为口服铜( $2\text{ mg/d}$ ) + 多糖铁复合物( $150\text{ mg/d}$ ),维持疗效。第 3 阶段( $>4$  周):定期监测铜/锌比例,动态调整锌剂用量(维持 $<40\text{ mg/d}$ )。

**9.2 纳米载体递送系统** 开发铜-铁双负载脂质体:粒径 $100\text{ nm}$ ,包封率 $>90\%$ ,靶向递送效率提高 3 倍,减少胃肠道刺激。pH 响应性聚合物:在十二指肠弱碱性环境释放铜,空肠中性环境释放铁,避免离子拮抗。

**9.3 人工智能辅助决策** 构建治疗应答预测模型:输入年龄、铜/锌比值、炎症因子水平,预测治疗反应。开发智能提醒系统:通过可穿戴设备监测锌摄入(如义齿黏合剂使用),自动预警铜缺乏风险。

## 10 讨论

随着生命科学的快速发展,金属微量元素受到了越来越多的关注。如今,不仅要重视疾病的诊断和治疗,还要重视其预防策略。不平衡的饮食常与癌症的发展相关,研究表明,一些矿物质如铜、铁和锌与癌症的发展有直接关系,而矿物质如硒与癌症的风险呈负相关<sup>[34]</sup>。慢性营养性疾病的增加也凸显了食物的组成、数量和时间对健康预防的重要性。越来越多的动物和人类研究模型认为,能量和宏量营养素的时间对内部生物钟和昼夜节律模式有影响,这与癌症的发展有关<sup>[35]</sup>。

在全血细胞减少症,特别是白细胞减少和贫血的患者中,铜缺乏作为一种潜在的病因学因素非常重要。早期检测可以降低由神经系统缺陷导致疾病未来发病率,避免因全血细胞减少症导致的生活质量下降,并避免持续无效的治疗干预。这在被认为患有骨髓增生异常综合征且开始接受促红细胞生成素和/或粒细胞集落刺激因子治疗的患者中尤为重要,这些患者可能会被推荐进行异基因骨髓移植。这就要求临床医生对于患有不明原因血细胞减少、骨髓增生异常、环形铁粒幼细胞和相关骨髓神经病的老年患者,应考虑铜缺乏的可能性。红系或髓系前体中细胞质

空泡的存在表明可能存在铜缺乏。及时诊断并通过静脉和口服补充铜进行治疗可以解决症状和血液学异常。教育患者了解过量锌摄入的风险及与医疗保健提供者讨论补充剂使用的重要性至关重要,如果能正确识别并去除致病因素,治疗效果将非常显著,可逆转严重的血细胞减少。

## 11 临床实践意义

铜稳态研究的成果对于临床实践具有重要的指导意义。在诊断方面,医生应提高对铜缺乏或失衡相关疾病的认识,尤其是对于那些常规检查难以明确病因的贫血、血细胞减少或神经系统症状患者,应将铜代谢指标纳入常规检测项目。例如,在评估慢性肾病患者贫血时,除了关注铁代谢指标外,还应重视铜和锌的水平,避免漏诊铜缺乏导致的贫血。

在治疗上,确诊为铜缺乏或铜代谢异常的患者,应根据具体病情制订个性化的治疗方案。因饮食因素导致的铜缺乏,可通过调整饮食结构,增加富含铜的食物摄入,如坚果、豆类、全谷类等。因疾病或药物引起的铜代谢异常,除了补充铜剂外,还需积极治疗原发病或调整用药方案。同时,在治疗过程中应密切监测铜水平及相关临床指标,确保治疗的安全性和有效性。

此外,对于癌症患者,铜代谢异常作为潜在的预后和诊断指标,可为临床治疗决策提供参考。通过检测肿瘤组织或血清中的铜相关标志物,医生可以更好地评估患者的病情进展和预后情况,为制订个性化的治疗方案提供依据。

## 12 结论及展望

**12.1** 本文系统阐述了铜稳态失衡在贫血、癌症及其他疾病中的多重影响,揭示了铜代谢通过调控酶活性、氧化应激及细胞死亡通路(如铜凋亡)参与疾病发生的机制。研究发现:(1)铜缺乏可导致 SA、中性粒细胞减少及神经病变,其诊断需结合血清铜、铜蓝蛋白及骨髓象分析;(2)铜过量与肿瘤进展密切相关,铜凋亡理论为癌症治疗提供了新策略;(3)铜与锌、铁的交互作用是影响慢性病性贫血和肾病透析患者贫血治疗效果的关键因素;(4)多组学技术在铜代谢研究中的初步应用为精准干预提供了理论依据。

**12.2** 当前研究的挑战与问题 (1)机制层面:铜与锌、铁等元素的协同/拮抗机制尚未完全阐明,尤其是铜如何通过肠道菌群影响铁吸收的具体通路仍需探索。铜凋亡在肿瘤微环境中的动态变化及癌症干细胞的铜代谢特征尚不明确。(2)临床诊疗:铜缺乏性贫血的早期诊断标准缺乏标准化,易与 MDS 等疾病混淆。现有铜补充方案(如锌/铜比例调控)在特殊人群(如肾病患者)中的安全性和有效性需进一步验证。(3)技术与转化:多组学数据整合分析仍处于起步阶段,难以构建铜代谢动态模型。基于纳米载体的微量

元素递送系统尚未实现临床转化,靶向治疗的副作用控制存在挑战。

**12.3** 未来发展趋势展望 (1)精准化诊疗策略的突破:个体化评估体系:结合基因组学(如 ATP7B 多态性)、代谢组学(如新喋呤标志物)及微生物组学数据,建立铜缺乏风险预测模型,实现早筛早治。智能干预系统:开发人工智能辅助决策工具,动态监测锌/铜比例,优化阶梯式补充方案,避免医源性铜失衡。(2)多组学驱动的机制创新:单细胞铜成像技术:利用 SRXRF 可视化造血干细胞铜分布,解析铜代谢对细胞分化的时空调控。表观遗传调控网络:探索铜通过 DNA 甲基化影响生长分化因子 15 等关键基因表达的分子机制,揭示铜代谢与癌症进展的深层关联。(3)纳米技术与靶向治疗的融合:智能递送系统:研发 pH 响应性纳米载体,实现铜/铁双元素精准共递送,减少胃肠道刺激并提高生物利用度。铜凋亡通路激活:设计肿瘤微环境敏感型铜离子载体,选择性诱导癌细胞死亡,同时保护正常细胞。(4)基础研究与临床应用的衔接:类器官模型构建,建立铜缺乏性贫血和肿瘤的 3D 类器官模型,模拟疾病病理过程,加速药物筛选;菌群-肠-脑轴研究,揭示铜缺乏通过肠道菌群影响神经递质(如多巴胺)合成的新通路,为神经病变治疗提供靶点。

## 13 结 语

铜稳态研究正从单一机制探索向多维度精准调控迈进。未来需通过跨学科技术整合,突破铜代谢机制解析、诊疗标准建立及靶向药物开发的瓶颈,为铜相关疾病的防治提供创新解决方案。

## 参考文献

- [1] MICHALCZYK K, CYMBALUK-PŁOSKA A. The role of zinc and copper in gynecological malignancies[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12):3732.
- [2] SAEED R F, AWAN U A, ASLAM S, et al. Micronutrients importance in cancer prevention-minerals[J]. *Cancer Treat Res*, 2024, 191:145-161.
- [3] WAZIR S M, GHOBRIAL I. Copper deficiency, a new triad: anemia, leucopenia, and myeloneuropathy[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2017, 7(4):265-268.
- [4] GEMBILLO G, LABBOZZETTA V, GIUFFRIDA A E, et al. Potential role of copper in diabetes and diabetic kidney disease[J]. *Metabolites*, 2022, 13(1):17.
- [5] HALFDANARSON T R, KUMAR N, LI C Y, et al. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review[J]. *Eur J Haematol*, 2008, 80(6):523-531.
- [6] KIM S, FREELAND-GRAVES J H, BABAEI M, et al. Quantifying the association between acute leukemia and serum zinc, copper, and selenium: a Meta-analysis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(6):1548-1556.

- [7] DEMIR C, DEMIR H, ESEN R, et al. Altered serum levels of elements in acute leukemia cases in Turkey[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(12): 3471-3474.
- [8] ZUO X L, CHEN J M, ZHOU X, et al. Levels of selenium, zinc, copper, and antioxidant enzyme activity in patients with leukemia[J]. Biol Trace Elem Res, 2006, 114(1/3): 41-53.
- [9] HUANG X, LIAN M, LI C. Copper homeostasis and cuproptosis in gynecological cancers[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1459183.
- [10] GREGG X T, REDDY V, PRCHAL J T. Copper deficiency masquerading as myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 2002, 100(4): 1493-1495.
- [11] SINGH G, GOSWAMI K, FAROOQ A, et al. Copper deficiency mimicking myelodysplastic syndrome: a case report[J]. Cureus, 2024, 16(8): e66765.
- [12] ZHOU Y, ZHOU H, HUA L, et al. Verification of ferroptosis and pyroptosis and identification of PTGS2 as the hub gene in human coronary artery atherosclerosis[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 171: 55-68.
- [13] PELED T, LANDAU E, PRUS E, et al. Cellular copper content modulates differentiation and self-renewal in cultures of cord blood-derived CD34<sup>+</sup> cells[J]. Br J Haematol, 2002, 117(2): 485.
- [14] WATANABE T, YONEMOTO S, IKEDA Y, et al. Copper deficiency anemia due to zinc supplementation in a chronic hemodialysis patient[J]. CEN Case Rep, 2024, 13(6): 440-444.
- [15] WAHAB A, MUSHTAQ K, BORAK S G, et al. Zinc-induced copper deficiency, sideroblastic anemia, and neutropenia: a perplexing facet of zinc excess[J]. Clin Case Rep, 2020, 8(9): 1666-1671.
- [16] TONELLI M, WIEBE N, HEMMELGARN B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. BMC Med, 2009, 7: 25.
- [17] MUNIE S, PINTAVORN P. Erythropoietin-resistant anemia secondary to Zinc-induced hypocupremia in a hemodialysis patient[J]. Case Rep Nephrol Dial, 2021, 11(2): 167-175.
- [18] FUJIWARA T. Mitochondrial metabolism and erythroid differentiation[J]. Rinsho Ketsueki, 2024, 65(9): 911-919.
- [19] 藤原 亨. 鉄芽球性貧血の病態[J]. 臨床血液, 2024, 65(9): 911-919.
- [20] STAGG M P, MIATECH J, MAJID B, et al. Zinc-containing over-the-counter product causing sideroblastic anemia and neutropenia[J]. Cureus, 2024, 16(5): e59796.
- [21] LI L, TAI Z, LIU W, et al. Copper overload impairs hematopoietic stem and progenitor cell proliferation via prompting HSF1/SP1 aggregation and the subsequently downregulating FOXM1-Cytoskeleton axis[J]. iScience, 2023, 26(4): 106406.
- [22] CHEN X, WANG X, LI S, et al. A cuproptosis-based nanomedicine suppresses triple negative breast cancers by regulating tumor microenvironment and eliminating cancer stem cells[J]. Biomaterials, 2025, 313: 122763.
- [23] PAN C, JI Z, WANG Q, et al. Cuproptosis: mechanisms, biological significance, and advances in disease treatment: a systematic review[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(9): e70039.
- [24] GUPTE A, MUMPER R J. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment[J]. Cancer Treat Rev, 2009, 35(1): 32-46.
- [25] LI Y. Copper homeostasis: emerging target for cancer treatment[J]. IUBMB Life, 2020, 72(9): 1900-1908.
- [26] LEE J J, KIM H J, CHUNG I J, et al. Acute hemolytic crisis with fulminant hepatic failure as the first manifestation of Wilson's disease: a case report[J]. J Korean Med Sci, 1998, 13(5): 548-550.
- [27] LITWIN T, SMOLINSKI Ł, ANTOS A, et al. Copper deficiency as a serious complication of anti-copper treatment in Wilson's disease[J]. Mov Disord Clin Pract, 2023, 10(10): 1564-1565.
- [28] GHIAS M, SUNZERI L, ROMERO L J, et al. Hemolytic anemia leading to fulminant hepatic failure as the initial presentation of Wilson's disease in a young female[J]. Cureus, 2024, 16(6): e62966.
- [29] DONG J, JOSEPH C A, BOROTTO N B, et al. Unique effect of Cu(II) in the metal-induced amyloid formation of  $\beta$ -2-microglobulin[J]. Biochemistry, 2014, 53(8): 1263-1274.
- [30] DAVIS D P, GALLO G, VOGEN S M, et al. Both the environment and somatic mutations govern the aggregation pathway of pathogenic immunoglobulin light chain[J]. J Mol Biol, 2001, 313(5): 1021-1034.
- [31] CALABRESE M F, MIRANKER A D. Metal binding sheds light on mechanisms of amyloid assembly[J]. Prion, 2009, 3(1): 1-4.
- [32] WEISSHOF R, CHERMESH I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015, 18(6): 576-581.
- [33] GURNARI C, PAGLIUCA S, DURKIN L, et al. Vacuolization of hematopoietic precursors: an enigma with multiple etiologies[J]. Blood, 2021, 137(26): 3685-3689.
- [34] SROUR B, PLANCOULAIN S, ANDREEVA V A, et al. Circadian nutritional behaviours and cancer risk: new insights from the nutrinet-santé prospective cohort study: disclaimers [J]. Int J Cancer, 2018, 143(10): 2369-2379.
- [35] 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[J]. Adv Sci (Weinh), 2021, 8(18): e2004303.