



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目：铜死亡与铜配合物在口腔癌诊疗中的研究进展
作者：王亚妮，王姗姗，李海滨
收稿日期：2026-03-25
网络首发日期：2026-06-09
引用格式：王亚妮，王姗姗，李海滨．铜死亡与铜配合物在口腔癌诊疗中的研究进展[J/OL]．中国比较医学杂志．
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260609.0913.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

铜死亡与铜配合物在口腔癌诊疗中的研究进展

王亚妮¹, 王姗姗², 李海滨²✉

(1. 济宁医学院口腔医学院, 山东 济宁 272067; 2. 济宁医学院精准医学研究院山东省慢性非传染性疾病特色实验室, 山东 济宁 272067)

*通信作者 李海滨 (1983—), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 药物对恶性肿瘤演进的影响及作用机制。E-mail: ivanhli241@126.com

摘要 铜死亡 (cuproptosis) 是一种具有铜依赖性的新型程序性细胞死亡方式, 继发于铜过载诱发的线粒体功能受损。过量的铜离子靶向结合三羧酸 (TCA) 循环中的硫辛酰化蛋白, 促进其异常寡聚化, 诱导 Fe-S 簇蛋白解离, 最终触发级联蛋白毒性应激反应, 打破细胞内稳态, 导致细胞死亡。研究表明, 铜稳态失衡可诱导铜死亡, 这一过程与肿瘤的发生、发展和预后密切相关。口腔癌作为头颈部常见的恶性肿瘤, 具有高复发率和高耐药性的临床特点, 研究发现口腔癌组织中的铜水平显著高于正常组织, 这为基于铜死亡的口腔癌诊疗策略提供了全新视角。本文通过综述铜死亡的作用机制, 详细探讨铜死亡及其配合物在口腔癌诊断、治疗和预后评估中的研究进展, 以期为口腔癌精准诊疗策略提供新的思路与依据。

关键词 铜死亡; 铜代谢; 铜配合物; 口腔癌; 抗肿瘤治疗

Research progress on cuproptosis and copper complexes in the diagnosis and treatment of oral cancer

WANG Yani¹, WANG Shanshan², LI Haibin²✉

(1. School of Stomatology, Jining Medical University, Jining 272067, China; 2. Shandong Provincial Characteristic Laboratory of Chronic Noncommunicable Diseases, Institute of Precision Medicine, Jining Medical University, Jining 272067)

Abstract Cuproptosis is a novel form of copper-dependent programmed cell death secondary to mitochondrial dysfunction induced by copper overload. Excessive copper ions specifically target and bind to lipoylated proteins in the tricarboxylic acid (TCA) cycle, promoting their abnormal oligomerization and inducing the dissociation of Fe-S cluster proteins. This ultimately triggers a cascade of proteotoxic stress responses, disrupting intracellular homeostasis and leading to cell death. Research has shown that dysregulation of copper homeostasis can induce cuproptosis, a process closely associated with the occurrence, progression, and prognosis of tumors. As a common malignant tumor in the head and neck region, oral cancer is clinically characterized by high recurrence rates and high therapeutic resistance. Studies have found that the copper levels in oral cancer tissues are significantly higher than those in normal tissues, providing a novel perspective for the development of cuproptosis-based diagnostic and therapeutic strategies for oral cancer. By reviewing the mechanism of cuproptosis, this article elaborates on the research progress of cuproptosis and copper-based complexes in the diagnosis, treatment, and prognostic evaluation of oral cancer, aiming to provide new ideas and evidence for the precise diagnosis and treatment of oral cancer.

Key words cuproptosis; copper metabolism; copper complexes; oral cancer; antitumor therapy

铜作为酶介导细胞功能的必需辅因子, 参与线粒体呼吸、抗氧化防御以及激素、神经递质和色素的生物合成^[1]。然而, 铜离子蓄积过量可诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 大量生成, 同时削弱机体抗氧化能力, 诱发氧化应激, 并通过线粒体凋亡途径促进细胞死亡^[2]。在正常生理状态下, 铜代谢受到铜相关蛋白网络的严格调控, 包括铜酶、铜转运蛋白和铜伴侣蛋白等^[3]。TSVETKOV 等^[4]首次揭示铜死亡 (cuproptosis) 的本质是细胞内铜离子过度蓄积而诱发的细胞死亡。该过程依赖线粒体呼吸, 通过铜离子直接靶向三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环中的硫辛酰化蛋白, 导致其异常

收稿日期: 2026-03-25

基金项目: 国家自然科学基金(82101867); 济宁医学院大学生创新训练计划项目(cx2025015)。

作者简介: 王亚妮 (2004—), 女, 在读本科生, 研究方向: 口腔癌。E-mail: chengtu0712@163.com

网络首发时间: 2026-06-09 11:05:04 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.R.20260609.0913.002>

寡聚化并使下游 Fe-S 簇蛋白丢失, 最终触发线粒体蛋白毒性应激。这一独特机制打破了以往对铜诱导细胞死亡方式的认知, 为肿瘤治疗提供了全新靶点。

口腔癌是全球第六大常见癌症。尽管手术和化疗能够提高患者的生存率, 但仍存在靶向性差和耐药性高等局限。因此, 如何提高口腔癌的诊断效率、治疗效果并改善患者预后, 已成为临床研究日益关注的焦点^[5]。多项研究表明, 铜死亡相关基因 (cuproptosis-related genes, CRGs) 在口腔癌中表达异常, 提示铜死亡信号通路失调可能直接参与口腔癌的病理发生与进展。此外, 口腔癌细胞可通过上调铜外排蛋白铜转运 ATP 酶 β (ATPase copper transporting beta, ATP7B) 等机制主动逃避铜死亡并获得耐药性^[6]。值得注意的是, 口腔癌患者血清及唾液中的铜水平显著高于正常对照人群, 过量的铜可通过氧化应激与血管生成, 驱动肿瘤的发生发展^[7]。因此, 口腔癌细胞相较于正常细胞具有更高的铜需求, 这使得利用铜配合物进行外源性干预的抗肿瘤策略快速发展^[4,8]。例如, 铜离子载体双硫仑 (disulfiram, DSF) 和铜螯合剂四硫代钼酸盐 (tetrathiomolybdate, TM) 可有效抑制头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 细胞的生长和转移^[9,10]。基于现有研究, 本文归纳铜的体内代谢过程与铜死亡发生机制, 聚焦铜死亡通路及铜基配合物在口腔癌中的研究进展, 以期对口腔癌的早期诊断与靶向治疗开辟新的研究方向。

1 铜代谢与稳态

铜作为一种人体必需的微量矿质元素, 对细胞的增殖和凋亡具有重要调控功能。铜以 Cu^{2+} 和 Cu^{+} 两种氧化态存在, 其价态间的相互转换赋予铜固有的氧化还原特性, 使其在 ROS 的生成与清除过程中发挥双重作用^[11]。机体通过吸收、转运、储存和排泄等过程维持铜水平的动态平衡, 这一精密调控机制被称为铜稳态, 其与铜死亡存在密切联系。

细胞对铜离子的吸收主要依赖金属还原酶前列腺跨膜上皮抗原 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate, STEAP) 的还原作用, 以及铜转运蛋白溶质载体家族 31 成员 1 (solute carrier family 31 member 1, SLC31A1) 对 Cu^{+} 的摄取^[12]。 Cu^{+} 进入细胞后, 可通过铜转运 ATP 酶 α (ATPase copper transporting alpha, ATP7A) 穿过基底外侧膜, 随后进入门静脉由血清蛋白转运至肝脏^[3]。在血液循环中, 约 75% 的 Cu^{+} 与铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP) 结合, 形成稳定的不可交换复合物; 25% 与白蛋白 (human serum albumin, HSA) 形成可交换结合物, 其中 0.2% 与组氨酸结合^[13]。经肝脏代谢释放的 Cu^{+} , 最终通过血液循环输送至机体各组织器官^[14]。

Cu^{+} 被细胞吸收后, 会与金属硫蛋白 (metallothionein, MT) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 发生螯合并储存, 以维持细胞内 Cu^{+} 的稳态水平, 防止 Cu^{+} 异常蓄积引发细胞损伤。此外, 胞内铜离子可在不同铜伴侣蛋白的介导下转运至对应蛋白位点, 参与多种物质的合成: (1) 细胞色素 c 氧化酶铜伴侣蛋白 17 (cytochrome c oxidase copper chaperone, COX17) 通过线粒体磷酸盐转运蛋白溶质载体家族 25 成员 3 (solute carrier family 25 member 3, SLC25A3) 将 Cu^{+} 转运至线粒体基质, 在细胞色素 c 氧化酶组装因子 6 (cytochrome c oxidase assembly factor 6, COA6) 的参与下与合成细胞色素 c 氧化酶合成蛋白 1/2 (synthetic cytochrome c oxidase 1/2, SCO1/2) 的半胱氨酸残基形成二硫键, 最终被转移至细胞色素 c 氧化酶 (cytochrome c oxidase, CCO), 并参与其合成^[3]; (2) 超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白 (copper chaperone for superoxide dismutase, CCS) 通过与 Cu^{+} 直接作用, 介导其向超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase, SOD1) 的转运^[3]; (3) 铜伴侣蛋白 (antioxidant 1 copper chaperone, ATOX1) 可作为转录因子与 Cu^{+} 结合, 将其转运至细胞核与靶基因结合以调控目的基因的表达, 还可将 Cu^{+} 递送至反式高尔基体网络或细胞膜上的 ATP7A/B。ATP7A/B 作为细胞输出铜离子的主要载体, 可将铜离子从胞质泵入高尔基体囊腔, 加载到铜蓝蛋白、酪氨酸酶和赖氨酰氧化酶等铜相关酶中参与生物合成反应; 铜过载时则以囊泡形式分泌至胆汁, 直至铜水平恢复至生理范围^[15]。这些蛋白共同调节铜水平的动态平衡以维持铜稳态, 见图 1。

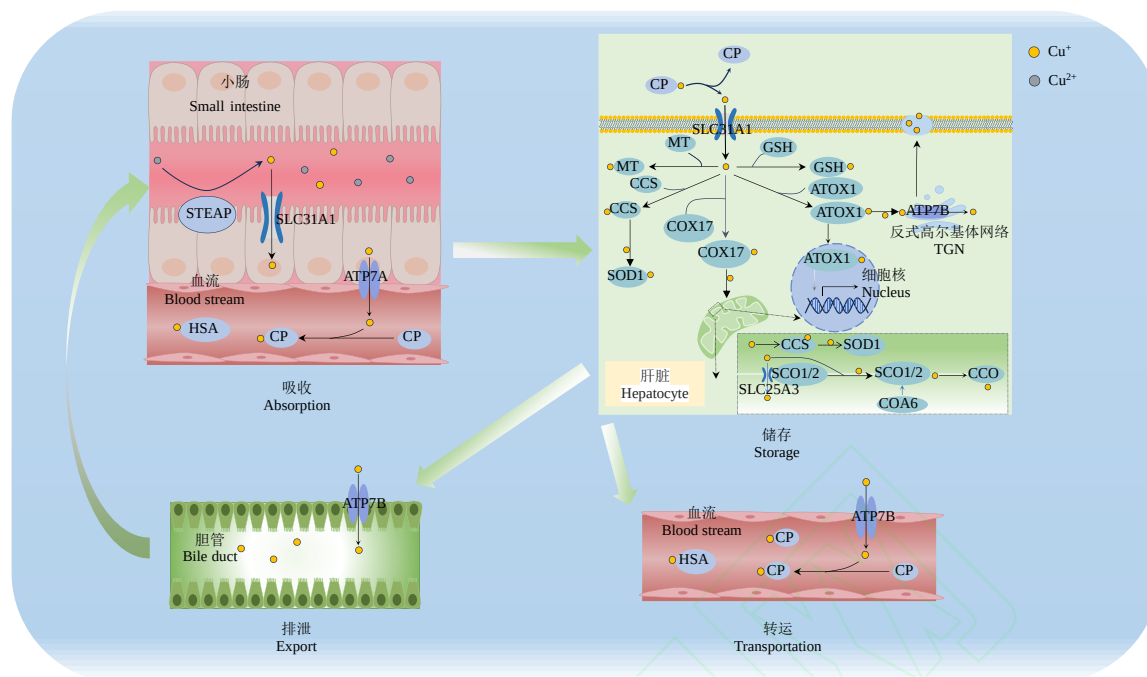


图 1 铜代谢示意图
Figure 1 Schematic diagram of copper metabolism

铜稳态失衡包括铜过载、缺乏或分布不均，可诱发多种病理损伤，且与肿瘤的发生发展密切相关^[12]。铜缺乏通过影响含铜金属酶的功能引发各种病理改变^[16]。铜过载则通过多种分子机制引发细胞损伤与器官功能障碍，产生明显的生理毒性。其中，氧化应激是铜毒性最经典的致病机制： Cu^+ 通过类芬顿反应催化 ROS 大量生成，导致脂质过氧化、蛋白质羰基化和 DNA 氧化损伤^[17]。线粒体功能障碍是铜毒性的另一核心机制：过量 Cu^+ 可直接结合 TCA 循环中的硫辛酰化蛋白，诱导其异常寡聚化，同时抑制铁氧还蛋白 1 (ferredoxin1, FDX1) 的功能，阻断 Fe-S 簇合成所需的电子传递；Fe-S 簇组装障碍进一步加剧硫辛酰化缺陷，形成恶性循环，最终触发铜死亡^[4,18]。

2 铜死亡

2.1 铜死亡发生机制

2022 年，TSVETKOV 等^[4]首次发现，铜离子载体诱导的细胞死亡区别于凋亡^[19]、焦亡^[20]、铁死亡^[21]等已知形式，是一种依赖于线粒体呼吸功能的新型程序性死亡方式，将其命名为铜死亡。后续研究证实，过表达 SLC31A1、GSH 耗竭、ATP7B 缺失等内源性铜稳态失衡所诱发的细胞死亡，与铜离子载体介导的死亡效应高度一致^[4]。

相关研究证实，铜离子载体诱导的细胞死亡，主要与细胞内铜离子积累相关，且受线粒体呼吸功能调控。对比分析显示，依赖线粒体呼吸代谢的细胞对铜离子载体的敏感性显著高于依赖糖酵解的细胞，其响应强度差异可达近千倍。缺氧胁迫、线粒体丙酮酸载体抑制剂 K5099 及电子传递链复合物 I/II 抑制剂干预，均可显著削弱铜诱导的细胞死亡。但线粒体解耦联剂 FCCP 或常氧条件下施加的缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 脯氨酰羟化酶抑制剂 FG-4592，则对该死亡过程无显著作用。此外，伊利司莫 (elesciomol, ES) 干预可显著降低细胞备用呼吸能力，且不影响基础呼吸与 ATP 相关呼吸，提示铜死亡的核心作用靶点为 TCA 循环，而非电子传递链或 ATP 合成体系^[4]。

全基因组 CRISPR-Cas9 筛选研究鉴定出 7 个 CRGs，包括上游调控基因 FDX1、硫辛酰代谢通路基因 (LIPT1、LIAS、DLD) 及 TCA 循环酶基因 (DLAT、PDHA1、PDHB)^[4]。FDX1 作为 ES 的直接作用靶点，具有双重功能：一方面作为还原酶将 Cu^{2+} 还原为毒性更强的 Cu^+ ；另一方面作为上游调控因子为硫辛酰合成酶 (lipoic acid synthase, LIAS) 提供电子，介导 TCA 循环酶的脂酰化修饰^[4]。

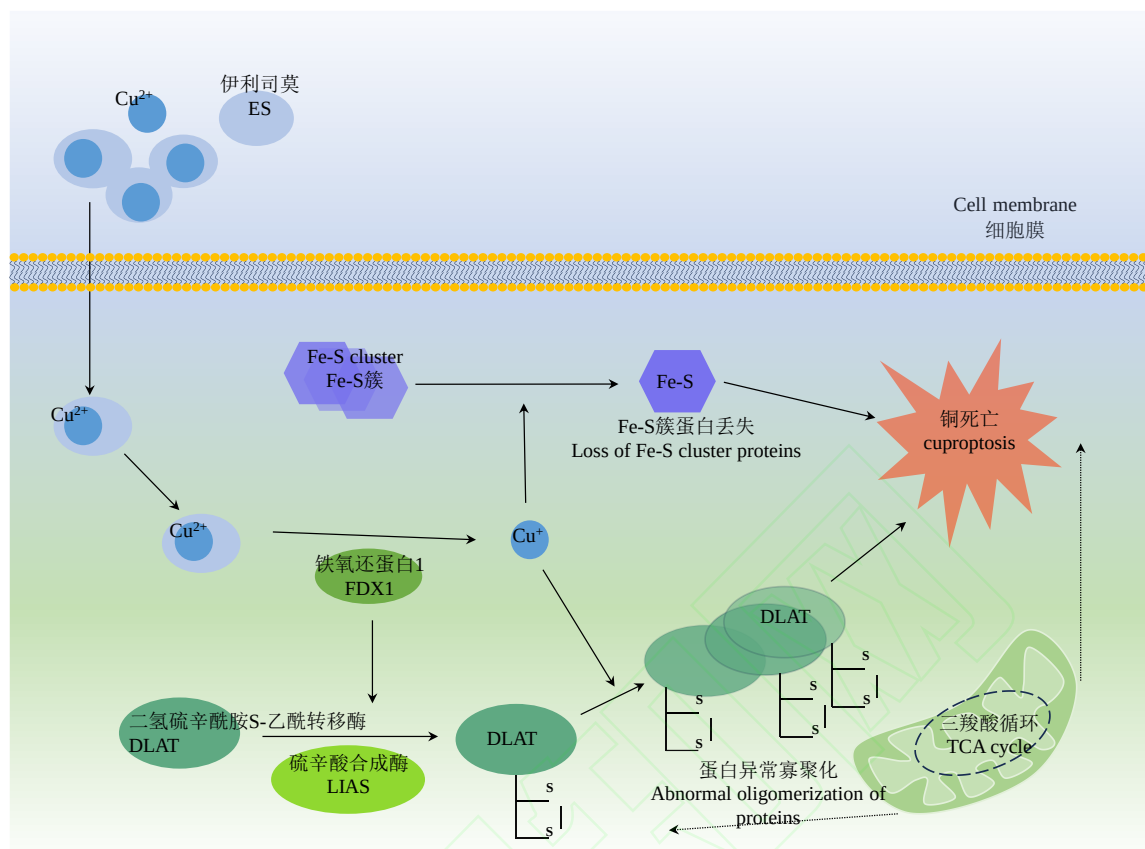


图2 铜死亡发生机制示意图
Figure 2 Schematic diagram of the mechanism of cuproptosis

当铜离子过载时, 首先, 过量的 Cu^+ 直接结合脂酰化 TCA 循环酶 (如二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶 (dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT)), 诱导其通过二硫键异常寡聚化, 进而形成有毒聚集体; 其次, Cu^+ 抑制 FDX1 功能, 阻断 Fe-S 簇合成所需的电子传递。Fe-S 簇作为线粒体呼吸链复合物的关键辅助因子, 其组装过程高度依赖 FDX1 供给电子, 同时需要硫辛酸代谢通路协同调控^[22]。FDX1 功能受抑会导致线粒体 Fe-S 簇蛋白组装障碍。LIAS 催化硫辛酸的合成过程需依靠自身 Fe-S 簇提供硫源, 一旦 Fe-S 簇结构受损, 将直接诱发硫辛酰化修饰异常, 二者相互影响并形成恶性循环^[23]; 最终, TCA 循环中断引发代谢紊乱, 寡聚化蛋白积累激活热休克反应, 导致蛋白酶体应激和线粒体功能崩溃, 驱动细胞死亡。见图 2。

2.2 铜死亡的诱导与抑制

目前, 铜死亡的诱导主要通过提高细胞内铜离子浓度实现。诱导铜死亡的常用策略主要分为三类: 一是借助铜离子载体 (如 ES^[4]、双硫仑 (disulfiram, DSF)^[9]) 介导铜离子转运至细胞内; 二是应用铜基纳米材料, 通过释放游离铜离子、扰乱细胞内铜稳态触发铜死亡^[24]; 三是靶向干预铜转运系统, 例如上调铜摄入蛋白 SLC31A1、抑制铜外排蛋白 ATP7A/B 功能, 促使铜离子在细胞内蓄积^[25]。从分子机制上看, 铜死亡依赖 FDX1 调控的脂酰化修饰, 激活脂酰化通路能促进铜死亡的发生^[22]。相反, 抑制铜死亡主要通过阻断铜离子入胞或螯合游离铜离子来实现。铜螯合剂 (如 TM^[10]、曲恩汀^[25] (trientine, TETA)) 能有效清除细胞内过量的铜, 从而逆转铜离子载体诱导的铜死亡; 抗氧化剂可清除铜过载产生的 ROS, 减轻氧化应激损伤^[2]。针对铜死亡的关键分子, 可通过基因沉默 FDX1 或抑制脂酰化合成酶来阻断脂酰化蛋白聚集, 进而抑制细胞死亡^[25]。此外, 钙蛋白抑制剂能够阻断铜离子载体诱导的下游信号通路活化^[4]; 相反, 抑制 SLC31A1 活性可从源头阻滞铜离子跨膜内流, 减少细胞内铜蓄积^[25]。

3 铜死亡在口腔癌进展中的调控机制

3.1 肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 通过外泌体调控铜死亡

肿瘤细胞转移是口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 患者死亡的首要原因, 其过程高度依赖肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中细胞的相互作用。CAFs 作为 TME 的核心组成部分, 通过产生外泌体等生物活性物质, 在肿瘤进展调控中发挥关键作用^[26]。

研究证实, CAFs 产生的外泌体中 miR-148b-3p 表达水平显著低于正常成纤维细胞来源的外泌体。当 OSCC 细胞摄取低表达 miR-148b-3p 的 CAFs 外泌体后, miR-148b-3p 对铜转运蛋白 ATP7A 的靶向抑制作用被解除, 导致 ATP7A 表达上调。ATP7A 作为关键的铜外排转运蛋白, 其高表达会加速细胞内铜离子的外排, 降低细胞内铜离子蓄积水平, 一方面直接抑制铜死亡关键基因的表达, 另一方面减少脂质过氧化水平, 最终增强 OSCC 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。双荧光素酶报告实验进一步验证 miR-148b-3p 与 ATP7A 的 3'非编码区存在直接结合位点, 证实二者的靶向调控关系^[27,28]。

此外, 槟榔的关键活性成分槟榔碱可直接作用于 CAFs 加剧这一过程。实验表明, 槟榔碱能显著增强 CAFs 活力, CAFs 高增殖状态下, 铜死亡抑制基因谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS) 和金属调节转录因子 1 (metal-regulated transcription factor1, MTF1) 高表达, 提示槟榔碱可通过促进 CAFs 增殖并上调相关抑制基因, 抑制 CAFs 自身铜死亡, 从而间接加剧外泌体分泌, 进一步抑制 OSCC 细胞铜死亡^[29]。该机制的发现为槟榔碱相关 OSCC 患者提供了双重潜在治疗靶点: 既可通过铜离子载体疗法增加细胞内铜离子浓度, 恢复肿瘤细胞的铜死亡敏感性, 亦可靶向 CAFs 的外泌体分泌通路, 阻断 miR-148b-3p/ATP7A 轴异常激活, 为临床干预提供新思路。

3.2 OSCC 中铜死亡相关治疗新靶标

目前研究已发现多个调控 OSCC 铜死亡的关键分子, 这些分子通过调控铜死亡通路或关联信号通路影响 OSCC 进展, 为口腔癌靶向治疗提供了重要靶点。YU 等^[30]研究发现, 昼夜节律蛋白 2 (period circadian regulator2, PER2) 在 OSCC 组织中低表达, 且与 CRGs 呈显著正相关。PER2 通过 C 端结构域结合热休克蛋白 70 (heat shock protein70, HSP70), 减少 HSP70 与蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT) 的相互作用, 促进 AKT 泛素化降解, 从而抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /AKT 通路, 上调 DLAT、PDHB 等铜死亡关键蛋白的表达, 诱导 OSCC 细胞铜死亡。进一步研究表明, 激活转录因子 3 (activating transcription factor3, ATF3) 可直接结合 PER2 启动子并上调其表达, 且 ATF3 诱导剂联合 ES 的抗肿瘤效果显著优于单一疗法。WU 等^[31]研究揭示, 氧化低密度脂蛋白受体 1 (oxidized low-density lipoprotein receptor 1, OLR1) 在 HNSCC 中异常高表达, 与患者不良预后、肿瘤免疫抑制微环境及免疫治疗抵抗密切相关。OLR1 通过激活信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription3, STAT3) 通路, 一方面维持上皮-间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 相关分子表达, 促进肿瘤侵袭和转移; 另一方面增强细胞糖酵解水平, 抑制脂酰化 DLAT 寡聚化, 进而拮抗 ES 诱导的铜死亡。因此可通过“STAT3 抑制剂+ES+免疫检测点抑制剂”的联合策略提升 HNSCC 的临床治疗效果。

此外, OSCC 中存在 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活, 可增强肿瘤细胞尤其是肿瘤干细胞对铜死亡的抵抗能力^[32]。具体机制为 β -catenin/转录因子 4 (transcription factor4, TCF4) 转录复合体直接结合 ATP7B 启动子并促进其表达, 进而抑制铜死亡。因此, 敲低 TCF4 或阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路, 可有效提升肿瘤干细胞对 ES-Cu 诱导铜死亡的敏感性。

4 铜稳态异常与铜死亡相关分子在口腔癌中的诊断和预后

口腔癌以其高发病率和高死亡率的特点, 在早期诊断方面面临重大挑战。多项研究证实, 口腔癌患者血清铜水平显著高于健康人群^[33-35], 且与年龄呈正相关^[36]。值得注意的是, 超过 90% 的 OSCC 发生于 40 岁以上的患者, 而 40 岁以下患者中, 原发性口腔黏膜病变和 OSCC 的发病率亦呈上升趋势^[36]。在肿瘤恶性进展过程中, 铜蓝蛋白水平可增加 4~8 倍^[36]。电感耦合等离子体质谱检测结果表

明,血清铜水平与口腔癌风险呈 U 型关联,表明血清铜水平过高或过低均与口腔癌发生密切相关^[37]。此外,SHAH 等^[38]研究发现口腔黏膜下纤维化患者唾液铜水平显著升高,并提出 Cu/Zn 比值可作为新型诊断生物标志物,为原发性口腔黏膜病变及 OSCC 的无创、高效早期诊断提供了新方向。另有研究表明,不同病理分级的口腔癌细胞内铜离子水平存在显著差异,但均显著高于健康个体水平^[39]。综上,血清、唾液及细胞内的铜水平均可作为口腔癌发生的标志物,为该病早期诊断提供重要参考。

基于 TCGA 和 GEO 数据库的研究证实,CRGs 在 HNSCC 中存在异常表达和显著的遗传改变。其中,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A (cyclin dependent kinase inhibitor2A, CDKN2A) 突变率达 54%,其高表达可通过调节细胞周期和免疫细胞浸润改善患者预后,且可被普利霉素靶向结合。细胞实验证实,普利霉素可抑制 HNSCC 细胞的迁移能力^[40,41]。与 CDKN2A 不同,铁硫簇组装蛋白 2 (iron-sulfur cluster assembly2, ISCA2) 的上调与 HNSCC 患者不良预后密切相关^[42]。基于 CRGs 构建的多个 HNSCC 预后预测模型均可通过风险分组,有效区分患者预后水平,高风险组生存周期显著缩短^[42-44]。LI 等^[44]发现 TP53 突变与高风险评分相关,且高风险组的肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 显著高于低风险组。细胞实验进一步证实, CuCl₂ 可调控 CRGs 表达,进而诱导 HNSCC 细胞发生铜死亡。ZHANG 等^[45]通过机器学习算法联合 WGCNA 分析,鉴定出 TMPRSS11B、SERPINH1 及 CDH3 是具有高诊断价值的潜在生物标志物。免疫浸润分析表明,三者可通过调控巨噬细胞极化影响 TME: TMPRSS11B 在肿瘤样本中显著低表达,与 M0 巨噬细胞浸润水平呈负相关; SERPINH1 与 CDH3 显著高表达,与 M0 巨噬细胞浸润水平呈正相关。

近年来,多项研究构建了铜死亡相关 lncRNA (cuproptosis-related lncRNA, CRL) 的风险评分模型,用于评估 OSCC 患者预后。HUANG 等^[46]、LIANG 等^[47]、GONG 等^[48]和 KONG 等^[49]分别建立了包含 6、8、9 和 4 个 CRL 的风险模型,均证实高风险评分与患者总生存期缩短显著相关,且普遍认为低风险组免疫微环境更活跃。此外,不同风险组对化疗及靶向药物的敏感性存在差异,表明这些模型在指导个性化治疗方面具有一定潜力。在 TMB 方面, HUANG 等^[46]、LIANG 等^[47]和 GONG 等^[48]均发现高 TMB 联合高风险评分的患者预后最差。在细胞功能实验中, GONG 等^[48]证实敲低 FAM27E3、LINC02367 及 MYOSLID 可显著抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,三者可作为 OSCC 的潜在生物标志物。此外, KONG 等^[49]发现 STARD4-AS1 在 OSCC 中低表达,敲低后可促进肿瘤进展,提示其具有潜在抑癌作用。上述研究为口腔癌预后评估、治疗策略优化及耐药机制研究提供了重要理论依据。

5 铜配合物作用机制及其在口腔癌中的应用

近年来,铜稳态调控在肿瘤治疗领域引起了广泛关注。铜配合物作为潜在的抗肿瘤治疗剂,其作用机制主要分为两类:一方面,铜离子载体及含铜化合物可显著提高肿瘤细胞内铜离子浓度,诱导细胞发生铜死亡;另一方面,特异性铜螯合剂可以有效降低肿瘤组织铜水平,抑制肿瘤新生血管,进而阻滞铜依赖性肿瘤细胞的增殖。

5.1 铜螯合剂

顺铂作为一种金属类化疗药物,在 HNSCC 的治疗中具有良好的临床疗效。然而,高复发率显著限制了其临床应用,这也是导致 OSCC 预后较差的主要原因之一^[50]。顺铂耐药性的产生机制之一是通过增加顺铂的外排或抑制其内流,从而减少其在细胞内的积累。研究证实,顺铂的转运与铜转运蛋白有关,其中 ATP7A 和 ATP7B 参与顺铂外流^[51]。相较于亲本细胞,获得耐药表型的 OSCC 细胞系 HSC-4、OSC-19 及 HOC313 均呈现 ATP7B 的显著高表达^[6]。RYUMON 等^[52]在 OSCC 中证实, TM 作为一种强效铜螯合剂可显著抑制 ATP7B 表达,提高肿瘤细胞内顺铂的蓄积水平,增强其诱导的细胞凋亡,有效逆转顺铂耐药,并在小鼠模型中验证了其增敏效果。

5.2 碘化氯 P6 铜复合物 (iodinated chlorin p6 copper complex, ICp6-Cu)

ICp6-Cu 是一种新型叶绿素衍生物。研究表明, ICp6-Cu 处理人口腔癌细胞 NT8e 和 4451 以及非

肿瘤来源的皮肤永生化角质形成细胞 HaCaT 时, NT8e 和 4451 的细胞活力呈浓度依赖性下降并表现出明显的非凋亡性死亡特征, 而 HaCaT 的细胞活力则未发生明显变化^[53]。该效应主要由氧化应激水平升高介导, 提示 ICp6-Cu 可有效抑制肿瘤细胞增殖, 并发挥显著的细胞毒性作用。需要强调的是, ICp6-Cu 的抗增殖作用主要通过增加氧化应激介导产生, 由于肿瘤细胞存在氧化还原稳态失调, 因此它们比正常细胞更容易受到细胞内 ROS 水平升高的影响^[53]。

ICp6-Cu 联合 X 射线辐射是一种新型的光子激活疗法, 相较于传统放疗, 该疗法对恶性肿瘤的治疗效能与靶向精准度更优。分别使用 20 $\mu\text{mol/L}$ 和 30 $\mu\text{mol/L}$ 的 ICp6-Cu 预处理口腔癌细胞 NT8e 和 4451, 可显著增强 X 射线诱导的细胞毒性作用, 致敏增强比分别可达 1.8 和 2.8。其潜在机制与光激活诱导的 ROS 产生增多、溶酶体损伤及 DNA 双链断裂修复障碍相关^[54]。

5.3 多酚-铜配合物

姜黄素 (curcumin, Cur) 是一种源自姜黄根茎的黄色结晶疏水多酚, 常用于治疗各种慢性疾病。该物质具有抗肿瘤活性, 且对正常细胞的细胞毒性较低, 因此被广泛用于多种癌症的预防与治疗^[55]。研究表明, Cur 对 OSCC 细胞具有抗氧化、抗转移和细胞毒性作用, 且疗效因细胞的临床病理特征不同存在差异^[39]。Cur 虽易溶于水, 但其生物利用度较差。然而, 与金属离子形成配合物后可显著提高结构稳定性。因此, 将脂质体负载的金属离子作为纳米级反应载体制备 Cur-M 脂质体药物制剂, 可实现药物的高效传递。此外, Cur-M 脂质体可通过增强细胞摄取效率与 ROS 生成水平, 增强 Cur 对肿瘤细胞的杀伤作用^[55,56]。

EMT 与肿瘤细胞转移密切相关, 是调控 OSCC 发生和进展的关键分子网络^[57]。研究表明, 铜离子与 Cur 联合应用不仅能显著提高 Cur 的稳定性, 还能通过抑制 EMT 影响 OSCC 的发生发展^[39]。Cur 与铜离子联合处理口腔癌细胞可显著诱导细胞内 ROS 的积累, 代偿性激活抗氧化关键转录因子 Nrf2 的表达; 尽管 Nrf2 被激活, 细胞内 ROS 水平仍超过细胞清除能力, 最终导致细胞凋亡; 同时, 联合处理还能显著上调上皮标志物钙粘蛋白 E (E-cadherin) 水平、下调间质标志物波形蛋白水平, 有效抑制 EMT 进程。

白藜芦醇 (resveratrol, R) 是存在于葡萄、花生等植物中的另一种天然多酚化合物。与 Cur 相似, R 本身生物利用度较低, 但与铜离子联用可通过氧化还原反应诱导 ROS 生成。早在 1998 年, FUKUHARA 等^[58]就首次报道 R 可在 Cu^{2+} 存在下通过产生氧自由基切割 DNA。后续研究证实, R 可作为催化剂将 Cu^{2+} 还原为 Cu^{+} , 此过程中产生的氧自由基能够有效降解细胞外游离染色质颗粒 (cell-free chromatin particles, cfChPs) 的 DNA 组分^[59,60]。PILANKAR 等^[61]开展的 RESCU 004 探索性临床研究, 首次评估口服白藜芦醇-铜配合物 (R-Cu) 在晚期 OSCC 患者中的疗效。该研究纳入 25 例可手术的 IV 期颊黏膜鳞状细胞癌患者, 给予术前 2 周口服 R-Cu 治疗。结果显示, R-Cu 可有效清除 TME 中的 cfChPs, 并显著下调 21/23 个癌症生物标志物, 且无明显相关不良反应, 同时较低剂量组的效果优于高剂量组。

综上, Cur-Cu 与 R-Cu 作为典型的多酚-铜配合物, 均通过铜介导的氧化应激机制发挥抗肿瘤作用。其中 Cur-Cu 主要通过诱导细胞内 ROS 蓄积、抑制 EMT 进程阻滞肿瘤进展, 而 R-Cu 则通过靶向 TME 中的 cfChPs 下调肿瘤生物标志物及免疫检查点表达。两者作用机制互补, 为口腔癌治疗提供了多样化的选择策略。

5.4 铜-羧酸配合物

基于纳米材料光热转换特性的光热疗法 (photothermal therapy, PTT) 是一种新型治疗手段, 其核心机制为通过光热效应使靶向组织温度提升至 43 $^{\circ}\text{C}$ 以上, 实现恶性组织的热消融。该方法具有无创、高可控和高精度等优点, 是极具应用前景的肿瘤治疗手段^[62]。由于光在组织中的穿透能力有限, PTT 主要用于浅表肿瘤治疗。目前, 金属纳米颗粒 (nanoparticles, NPs) 在 PTT 中的应用已得到广泛研究, 其中硫化铜纳米颗粒 (CuS NPs) 应用于舌癌细胞系可明显抑制细胞增殖, 同时具有良好的光热效应和吸附性^[63,64]。

铜-羧酸配合物可增强 d 轨道跃迁 Cu^{2+} 的 808 nm 光热转换效应, 其光热转换效率高达 60.3%。将

该铜配合物负载于壳聚糖纳米颗粒中,可有效降低其毒性。此外,壳聚糖纳米颗粒的逐渐降解可缓释铜配合物,在人口腔上皮细胞肿瘤治疗中发挥协同化疗作用。光热疗法与化疗相结合被称为热化疗,克服了传统化疗中药物靶向性不足的缺陷,从而达到肿瘤无创消融、降低术后复发风险的效果^[62]。

5.5 ^{64}Cu -二乙酰基-双(N⁴-甲基硫代半碳酮)(copper(II)

diacetyl-bis(N⁴-methylthiosemicarbazone), ^{64}Cu -ATSM)

实体瘤普遍存在缺氧微环境,是导致其对放化疗产生耐受性的关键因素之一^[65]。 ^{64}Cu -ATSM 因其肿瘤快速摄取和缺氧靶向选择性强的特点,已成为肿瘤缺氧正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)成像的重要示踪剂^[66]。BALLEGEEER 等^[67]通过 PET-计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术联合 ^{64}Cu -ATSM,对 HNSCC 模型中的缺氧情况进行了评估。 ^{64}Cu -ATSM 作为一种放射性药物,能够特异性地结合缺氧细胞,同时使用强调放射治疗向这些区域输送更高剂量的辐射,并规避周围正常组织损伤。因此, ^{64}Cu -ATSM 介导的强调放射治疗可靶向清除缺氧肿瘤细胞,有效克服肿瘤缺氧抵抗、提高肿瘤治疗效果,具备良好的应用前景^[68]。

5.6 ^{64}Cu 脂质体

由于仅有 30%~40%的 OSCC 患者会出现早期病变,未能及时发现并就诊是患者预后不良的重要原因之一。传统的 OSCC 检测和分期方法包括体格检查、内镜检查、CT、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)和 PET。新型示踪剂 ^{64}Cu 脂质体相较于临床常用的放射性示踪剂 ^{18}F -FDG,具有独特的多功能性。既可作为癌变病灶的放射性示踪探针,还可用于评估纳米粒在病灶内的蓄积情况,并可作为靶向给药的载体。 ^{64}Cu 脂质体已应用于乳腺癌和心血管疾病的临床前模型 PET 成像^[69]。与 ^{18}F -FDG 相比, ^{64}Cu 脂质体对异常黏膜的检测灵敏度更高,可识别 ^{18}F -FDG 图像上未显示的早期发育异常及癌前病变,显示出更高的早期肿瘤检测潜力。此外, ^{64}Cu 脂质体在 24 h 内的积累量显著高于 ^{18}F -FDG,这更利于脂质体递送药物,增强口腔癌的治疗效果^[70]。

6 结语

铜死亡独特的发生机制为口腔癌治疗领域提供了全新视角。尽管铜死亡与铜配合物在口腔癌研究中已取得显著进展,但仍存在诸多亟待解决的问题。首先,铜死亡的上游调控通路、与其他细胞死亡方式的交叉调控机制尚未完全阐明,尤其是 TME 中 CAFs 经外泌体介导的铜死亡调控机制仍有待深入挖掘。其次,现有铜配合物普遍存在靶向性不足、对正常组织毒副作用明显等缺陷,通过分子结构优化与新型载体设计提升其肿瘤选择性,是推动其临床转化的关键。此外,当前研究多集中于细胞实验与动物模型,缺乏大样本临床研究验证铜死亡相关标志物的诊断价值与铜配合物的安全性,且铜配合物与免疫、靶向治疗的联合策略尚未形成标准化方案,协同作用机制仍需进一步探究。

未来研究可从以下方面深入探索:依托冷冻电镜、单细胞代谢组学等前沿技术,解析铜诱导硫辛酰化蛋白寡聚化的结构特征,阐明铜死亡上游调控通路及其与其他细胞死亡方式、TME 的交互作用机制,重点揭示 CAFs 外泌体的调控作用,为精准靶点开发提供理论依据;结合纳米技术构建口腔癌特异性靶向递送系统,通过分子结构优化与载体设计提升铜配合物的肿瘤选择性,优化药代动力学特征,降低对正常组织的毒副作用;开展多中心、大样本临床研究,系统验证铜死亡相关标志物的诊断价值与临床应用潜力,探索铜配合物与免疫治疗、靶向治疗的协同作用机制,建立标准化联合治疗方案,推动铜死亡相关靶向策略从基础研究向临床应用转化,为口腔癌患者提供高效、安全的新型治疗手段。

参考文献:

- [1] GE E J, BUSH A I, CASINI A, et al. Connecting copper and cancer: from transition metal signalling to metalloplasia [J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(2): 102-113.
- [2] SHEN Z, LIU Z, CAI S, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in myocardial infarction: molecular mechanisms, treatment strategies and potential therapeutic targets [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1525585.
- [3] XIE J, YANG Y, GAO Y, et al. Cuproptosis: mechanisms and links with cancers [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 46.
- [4] 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.
- [5] ZHAO C. Exploring cell death pathways in oral cancer: mechanisms, therapeutic strategies, and future perspectives [J]. Discov Oncol, 2025,

- 16(1): 395.
- [6] YOSHIZAWA K, NOZAKI S, KITAHARA H, et al. Copper efflux transporter (ATP7B) contributes to the acquisition of cisplatin-resistance in human oral squamous cell lines [J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(4): 987-991.
- [7] 高红丽, 秦玉凤, 张玥晗, 等. 铜代谢与口腔疾病的诊断及治疗 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(20): 4316-4324.
- [8] GAO H L, QIN Y F, ZHANG Y H, et al. Copper metabolism and diagnosis and treatment of oral diseases [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(20): 4316-4324.
- [9] LIN X, CHEN W, LI B, et al. Targeting intratumoral copper inhibits tumor progression *via* p62-mediated EZH2 degradation and potentiates anti-PD-1 immunotherapy in oral squamous cell carcinoma [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(40): e17795.
- [10] PARK Y M, GO Y Y, SHIN S H, et al. Anti-cancer effects of disulfiram in head and neck squamous cell carcinoma *via* autophagic cell death [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203069.
- [11] KUMAR P, YADAV A, PATEL S N, et al. Tetrathiomolybdate inhibits head and neck cancer metastasis by decreasing tumor cell motility, invasiveness and by promoting tumor cell anoikis [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 206.
- [12] WANG X, ZHOU M, LIU Y, et al. Cope with copper: From copper linked mechanisms to copper-based clinical cancer therapies [J]. *Cancer Lett*, 2023, 561: 216157.
- [13] CHEN J, JIANG Y, SHI H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases [J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2020, 472(10): 1415-1429.
- [14] KIRSIPUU T, ZADOROŽNAJA A, SMIRNOVA J, et al. Copper(II)-binding equilibria in human blood [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 5686.
- [15] PETRUZZELLI R, POLISHCHUK E V, POLISHCHUK R S. Copper in human health and disease: insights from inherited disorders [J]. *Physiology*, 2026, 41(3): 253-271.
- [16] CHEN L, MIN J, WANG F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 378.
- [17] MYINT Z W, OO T H, THEIN K Z, et al. Copper deficiency *Anemia*: review article [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(9): 1527-1534.
- [18] JOMOV{Å} K, ALOMAR S Y, VALKO R, et al. The role of redox-active iron, copper, manganese, and redox-inactive zinc in toxicity, oxidative stress, and human diseases [J]. *EXCLI J*, 2025, 24: 880-954.
- [19] KAHLSON M A, DIXON S J. Copper-induced cell death [J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1231-1232.
- [20] 庞文彪, 李莉红, 皇甫冰, 等. 中国地鼠口腔颊囊黏膜癌变过程凋亡相关基因 caspase-3、caspase-9、Bax、Bcl-2 的表达 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(3): 263-269.
- [21] PANG W B, LI L H, HUANGFU B, et al. Expression of apoptosis-related genes caspase-3, caspase-9, Bax and Bcl-2 during oral buccal mucosa carcinogenesis in Chinese *Hamster* [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2017, 25(3): 263-269.
- [22] BROZ P. Pyroptosis: molecular mechanisms and roles in disease [J]. *Cell Res*, 2025, 35(5): 334-344.
- [23] YE Z, XIE B, TAO Y, et al. Mechanism of ferroptosis and its role in disease development [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(12): 5328-5360.
- [24] DREISHPOON M B, BICK N R, PETROVA B, et al. FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(9): 105046.
- [25] BRANCACCIO D, GALLO A, PICCIOLI M, et al. 4Fe-4S cluster assembly in mitochondria and its impairment by copper [J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(2): 719-730.
- [26] CHEN Z, LI Y, Yin Y, et al. Cu nanowires trigger efficient cuproptosis *via* special intracellular distribution and excessive Cu ion release [J]. *Nano Lett*, 2024, 24(37): 11446-11453.
- [27] CHEN X, CAI Q, LIANG R, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 105.
- [28] CASCARDI E, DELLA MURA M, SGARRO N, et al. Chorus line in oral squamous cell carcinoma: How stromal and immune players orchestrate tumor progression (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2026, 57(4). doi:10.3892/ijmm.2026.5761.
- [29] ZHANG S, LIU X, ZHANG J, et al. Cancer-associated fibroblasts promote oral squamous cell carcinoma progression by targeting ATP7A *via* exosome-mediated paracrine miR-148b-3p [J]. *Cell Signal*, 2025, 128: 111631.
- [30] VOKURKA M, LACINA L, BRÁBEK J, et al. Cancer-associated fibroblasts influence the biological properties of malignant tumours *via* paracrine secretion and exosome production [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 964.
- [31] LI J, CHEN S, LIAO Y, et al. Arecoline is associated with inhibition of cuproptosis and proliferation of cancer-associated fibroblasts in oral squamous cell carcinoma: a potential mechanism for tumor metastasis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 925743.
- [32] YU W, YIN S, TANG H, et al. PER2 interaction with HSP70 promotes cuproptosis in oral squamous carcinoma cells by decreasing AKT stability [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16: 192.
- [33] WU L, LIU Y, DENG W, et al. OLR1 is a pan-cancer prognostic and immunotherapeutic predictor associated with EMT and cuproptosis in HNSCC [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12904.
- [34] LIU Y T, CHEN L, LI S J, et al. Dysregulated Wnt/ β -catenin signaling confers resistance to cuproptosis in cancer cells [J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(11): 1452-1466.
- [35] SUNDAR S, PANDIAR D, YUWANATI M. Biological copper levels in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis with insights into disease progression and prognosis [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2025, 15(5): 1010-1020.
- [36] KESHANI F, KHALES S, AGHAZ A, et al. Screening of oral squamous cell carcinoma by serum changes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dent Res J*, 2021, 18(1): 88.
- [37] KAVLE P, DUBEY R, SASANK TEJASWEE A S, et al. Serum iron, zinc and copper among Indian patients with leukoplakia, oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma [J]. *Bioinformation*, 2024, 20(6): 660-664.
- [38] TIWARI R, DAVID C M, MAHESH D R, et al. Assessment of serum copper, iron and immune complexes in potentially malignant disorders and oral cancer [J]. *Braz Oral Res*, 2016, 30(1): e101.
- [39] CHEN F, WANG J, CHEN J, et al. Serum copper and zinc levels and the risk of oral cancer: a new insight based on large-scale case-control study [J]. *Oral Dis*, 2019, 25(1): 80-86.
- [40] SHAH R, KHIDRI F F, WARYAH Y M, et al. Serum and salivary Cu/Zn ratio as a diagnostic biomarker for oral submucosal fibrosis: an analysis of trace metals and LOX gene variants [J]. *BioMetals*, 2024, 37(2): 447-459.
- [41] LEE H M, PATEL V, SHYUR L F, et al. Copper supplementation amplifies the anti-tumor effect of curcumin in oral cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(12): 1535-1544.
- [42] PENG Q, JIANG X, TAN S, et al. Clinical significance and integrative analysis of the cuproptosis-associated genes in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Aging*, 2023, 15(6): 1964-1976.
- [43] FAN K, DONG Y, LI T, et al. Cuproptosis-associated CDKN2A is targeted by plicamycin to regulate the microenvironment in patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Genet*, 2023, 13: 1036408.

- [42] ZHENG X, ZHANG C, ZHENG D, et al. An original cuproptosis-related genes signature effectively influences the prognosis and immune status of head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Genet*, 2023, 13: 1084206.
- [43] WANG C, ZHOU Y. Cuproptosis-related gene subtypes predict prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023, 52(1): 58.
- [44] LI Y, SUN C, GU F, et al. Association of cuproptosis-related signature with the prognosis of patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2025, 43(11): 5474-5485.
- [45] ZHANG M, LI Q, ZHANG W, et al. Identification and validation of genes associated with copper death in oral squamous cell carcinoma based on machine learning and weighted gene co-expression network analysis [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2023, 124(6): 101561.
- [46] HUANG Q, YOU Q, ZHU N, et al. Prognostic prediction of head and neck squamous cell carcinoma: Construction of cuproptosis-related long non-coding RNA signature [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(11): e24723.
- [47] LIANG S, JI L, YU Z, et al. Bioinformatic analysis and experimental validation of cuproptosis-related lncRNA as a novel biomarker for prognosis and immunotherapy of oral squamous cell carcinoma [J]. *Hereditas*, 2024, 161(1): 10.
- [48] GONG H, LIU Z, YUAN C, et al. Identification of cuproptosis-related lncRNAs with the significance in prognosis and immunotherapy of oral squamous cell carcinoma [J]. *Comput Biol Med*, 2024, 171: 108198.
- [49] KONG L, WANG C, LU X, et al. Novel cuproptosis-related lncRNAs risk model to predicting prognosis and guiding immunotherapy for OSCC patients [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 723.
- [50] CHUNG C H, LEE J W, SLEBOS R J, et al. A 3'-UTR KRAS-variant is associated with cisplatin resistance in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(11): 2230-2236.
- [51] LAMBERT I H, SØRENSEN B H. Facilitating the cellular accumulation of Pt-based chemotherapeutic drugs [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2249.
- [52] RYUMON S, OKUI T, KUNISADA Y, et al. Ammonium tetrathiomolybdate enhances the antitumor effect of cisplatin *via* the suppression of ATPase copper transporting beta in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2611-2621.
- [53] SARBADHIKARY P, DUBE A. Iodinated chlorin p6 copper complex induces anti-proliferative effect in oral cancer cells through elevation of intracellular reactive oxygen species [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 277: 137-144.
- [54] SARBADHIKARY P, DUBE A. Enhancement of radiosensitivity of oral carcinoma cells by iodinated chlorin p(6) copper complex in combination with synchrotron X-ray radiation [J]. *J Synchrotron Radiat*, 2017, 24(Pt 6): 1265-1275.
- [55] PRASAD S, DUBOURDIEU D, SRIVASTAVA A, et al. Metal-urcumin complexes in therapeutics: an approach to enhance pharmacological effects of curcumin [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7094.
- [56] ZHOU S, LI J, YU J, et al. Unique flower-like Cur-metal complexes loaded liposomes for primary and metastatic breast cancer therapy [J]. *Mater Sci Eng C*, 2021, 121: 111835.
- [57] JOSEPH J P, HARISHANKAR M K, PILLAI A A, et al. Hypoxia induced EMT: a review on the mechanism of tumor progression and metastasis in OSCC [J]. *Oral Oncol*, 2018, 80: 23-32.
- [58] FUKUHARA K, MIYATA N. Resveratrol as a new type of DNA-cleaving agent [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8(22): 3187-3192.
- [59] KHANVILKAR S, MITTRA I. Copper imparts a new therapeutic property to resveratrol by generating ROS to deactivate cell-free chromatin [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(1): 132.
- [60] MITTRA I. Exploiting the damaging effects of ROS for therapeutic use by deactivating cell-free chromatin: the alchemy of resveratrol and copper [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1345786.
- [61] PILANKAR A, SINGHAVI H, RAGHURAM G V, et al. A pro-oxidant combination of resveratrol and copper down-regulates hallmarks of cancer and immune checkpoints in patients with advanced oral cancer: Results of an exploratory study (RESCU 004) [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1000957.
- [62] LIN M, WANG D, LIU S, et al. Cupreous complex-loaded chitosan nanoparticles for photothermal therapy and chemotherapy of oral epithelial carcinoma [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2015, 7(37): 20801-20812.
- [63] CURCIO A, SILVA A K A, CABANA S, et al. Iron oxide nanoflowers CuS hybrids for cancer tri-therapy: interplay of photothermal therapy, magnetic hyperthermia and photodynamic therapy [J]. *Theranostics*, 2019, 9(5): 1288-1302.
- [64] 陈栋, 陈之锋, 王邹, 等. 纳米硫化铜复合物光热治疗对舌鳞状细胞癌的体内外抑制作用 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(12): 1843-1849.
- CHEN D, CHEN Z F, WANG Z, et al. Photothermal effect of nano-copper sulfide against tongue squamous cell carcinoma [J]. *J South Med Univ*, 2021, 41(12): 1843-1849.
- [65] SONG C W, KIM H, KIM M S, et al. Role of HIF-1 α in the responses of tumors to radiotherapy and chemotherapy [J]. *Cancer Res Treat*, 2025, 57(1): 1-10.
- [66] ALENEZI A, ALHAMAD H, ALENEZI A, et al. Hypoxia imaging in lung cancer: a PET-based narrative review for clinicians and researchers [J]. *Pharmaceuticals*, 2025, 18(4): 459.
- [67] BALLEGEER E A, MADRILL N J, BERGER K L, et al. Evaluation of hypoxia in a feline model of head and neck cancer using ^{64}Cu -ATSM positron emission tomography/computed tomography [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(1): 218.
- [68] CHAO K S, BOSCH W R, MUTIC S, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 49(4): 1171-1182.
- [69] WONG A W, ORMSBY E, ZHANG H, et al. A comparison of image contrast with ^{64}Cu -labeled long circulating liposomes and ^{18}F -FDG in a murine model of mammary carcinoma [J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 3(1): 32-43.
- [70] MAHAKIAN L M, FARWELL D G, ZHANG H, et al. Comparison of PET imaging with ^{64}Cu -liposomes and ^{18}F -FDG in the 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA)-induced *Hamster* buccal pouch model of oral dysplasia and squamous cell carcinoma [J]. *Mol Imag Biol*, 2014, 16(2): 284-292.