

铜死亡在炎症性肠病中作用机制的研究进展*

邹思荟 陈卫昌 高楠[#]

苏州大学附属第一医院消化内科(215006)

摘要 炎症性肠病(IBD)是现代消化病学领域的重大挑战之一,具有病程迁延、反复发作、并发症多等特点。传统免疫抑制剂、生物制剂和外科手术虽能在一定程度上缓解病情,但治疗效果有限,部分患者长期预后不佳。近年来,临床前研究发现,铜死亡在IBD的发病机制中发挥重要作用。铜死亡与氧化应激系统、肠道微生物群组成和脂酰化蛋白密切相关,能促进肠上皮细胞损伤并加重肠道局部炎症。本文就铜死亡在IBD中作用机制的研究进展作一综述,旨在探索IBD相关发病机制,从而为疾病诊疗提供新思路。

关键词 铜死亡; 炎症性肠病; 氧化应激系统; 肠道微生物群; 脂酰化蛋白

Research Progress on Mechanism of Cuproptosis in Inflammatory Bowel Disease ZOU Sihui, CHEN Weichang, GAO Nan. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province (215006)

Correspondence to: GAO Nan, Email: carrie_gn@126.com

Abstract Inflammatory bowel disease (IBD) represents a significant challenge in modern gastroenterology, characterized by a chronic course, recurrent exacerbations, and numerous complications. Although traditional treatments, including immunosuppressants, biologics, and surgical interventions can alleviate symptoms to some extent, the therapeutic efficacy remains limited, and the long-term prognosis for some patients is poor. Recent preclinical studies have identified cuproptosis as a key mechanism in the pathogenesis of IBD. Cuproptosis is closely associated with oxidative stress system, gut microbiota composition and acylated proteins, contributing to intestinal epithelial cell damage and exacerbating local intestinal inflammation. This article reviewed research progress on mechanism of cuproptosis in IBD, aiming to elucidate IBD-related mechanisms and provide novel insights for disease diagnosis and treatment.

Key words Cuproptosis; Inflammatory Bowel Disease; Oxidative Stress System; Gut Microbiota; Acylated Proteins

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因未明的慢性、复发性肠道疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),两者均以大量肠道溃疡为特征,活动期与缓解期交替发生,可出现各种并发症和肠外表现,包括肠梗阻、肠穿孔、瘘管、腹腔脓肿、肛周病变、皮肤黏膜病变、关节损害、肝脏病变等,致残率高,多数患者需终身治疗,严重影响生活质量和生存期。IBD长期以来被认为是西方国家公共卫生的威胁,但近数十年来发展中国家IBD的发病率不断上升,该病已成为全球性问题。因此,需进一步研究潜在的新型靶点以治疗并预测疾病发展^[1-2]。

近年来,铜死亡是细胞程序性死亡研究的热点。铜是一种必需微量元素,在生物体内发挥多种重要生物学功能。铜不仅是多种酶的辅因子,还参与细胞能量代谢、铁代谢、神经递质合成等过程。铜死亡是一种新型细胞死亡方式,由铜离

子直接与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA 循环)中的脂酰化蛋白结合,导致蛋白质聚集和细胞内毒性应激,从而引发细胞死亡。这一过程的独特性在于其对铜离子浓度的依赖性,且在富含线粒体的细胞中更为活跃^[3]。因此,在IBD成为全球性疾病的背景下,深入探索铜死亡在IBD中的调控机制及其影响具有重要价值。本文就铜死亡在IBD中作用机制的研究进展作一综述。

一、铜死亡概述

铜死亡是一种铜依赖性的细胞死亡方式,不同于凋亡、坏死等传统机制。铜直接结合TCA循环中的脂酰化蛋白,促使其聚集并破坏铁硫簇(iron-sulfur cluster, Fe-S)蛋白,最终引发蛋白毒性应激和细胞死亡^[4]。

1. 铜在体内的代谢稳态:铜在生物体内的代谢稳态对于维持细胞功能至关重要。铜代谢异常与多种疾病的发生密切相关,如威尔森病、门克斯病、阿尔茨海默病以及铜中毒相关的多器官功能衰竭^[5-6]。铜的摄取、运输和排泄是维持体内铜平衡的关键过程。膳食中的铜吸收主要发生在小肠起始段及其邻近区域的微绒毛,且依赖于铜转运蛋白1(copper transporter 1, Ctr1)。在细胞内,铜可通过金属载体蛋白超氧

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.09.006

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(82570612);江苏省临床免疫学重点实验室项目(KJS2110)

[#]本文通信作者,Email: carrie_gn@126.com

化物歧化酶铜伴侣蛋白(copper chaperone for superoxide dismutase, CCS)等被转运至特定细胞器中,一旦进入血液,铜主要与血浆蛋白结合并运输至全身各个组织以支持酶的合成和功能发挥^[4]。其中,铜转运 ATP 酶 α/β (ATPase copper transporting alpha/beta, ATP7A/B) 是两种调节铜排泄和代谢的重要 ATP 酶^[4]。ATP7A 酶可将铜转移至循环中,并通过门静脉循环将铜主要储存于肝脏区域。肝脏细胞通过 ATP7B 等转运蛋白将过量铜与胆汁中的氨基酸结合后通过粪便排出,其中一小部分通过肠表皮排出以维持体内铜平衡^[7-10]。细胞外二价铜离子通过还原酶转化为一价铜离子,并由 Ctr1 转移至细胞内,而 ATP7A/B 将铜转移至细胞外。额外的铜通过铜离子载体转运至线粒体内。铁氧还蛋白 1 (ferredoxin 1, FDX1) 将二价铜离子转化为毒性更强的一价铜离子,并与硫辛酸合成酶(lipoic acid synthase, LIAS)共同参与铜介导的二氢硫辛酰胺乙酰转移酶(dihydrolipoamide acetyltransferase, DLAT)寡聚,从而引发铜死亡^[11-12]。四硫代钼酸盐(tetrathiomolybdate, TTM)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)可抑制铜死亡中 Fe-S 蛋白的降低,减轻线粒体功能障碍和蛋白毒性应激,从而抑制铜诱导的细胞死亡^[13-14](图 1)。在 IBD 患者中,铜代谢异常可能导致肠道屏障功能受损,进而加重炎症反应^[15]。

2. 铜死亡与其他细胞程序性死亡方式的比较:细胞程序性死亡指在生物体发育过程中,细胞在特定信号作用下主动死亡,以维持内环境稳态的重要机制。常见的细胞程序性死亡方式包括凋亡、自噬、坏死、焦亡、铁死亡等。

细胞凋亡是一种经典的程序性细胞死亡方式,通常被认为是细胞在受到内外部刺激时的一种自我保护机制。在 IBD 患者中,肠上皮细胞凋亡率显著增加,此与肠道炎症严重程度相关^[16]。铜离子过载可激活线粒体凋亡通路中的关键蛋白,如凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)和 caspase,从而触发细胞凋亡^[17]。

自噬是细胞内的重要降解过程,可清除受损细胞器和蛋

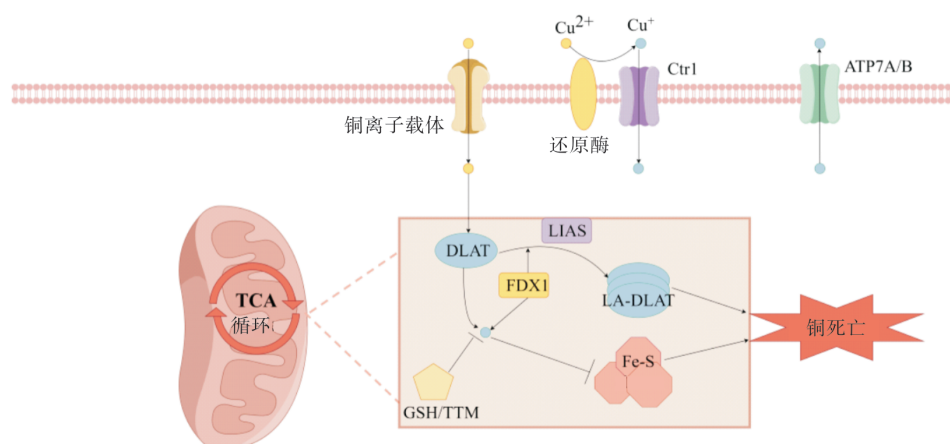
白质,维持细胞内环境的稳态。AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的激活或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的抑制均参与自噬的启动。AMPK 作为能量传感器,能够通过调节 mTOR 复合体 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 和 Unc-51 样自噬激活激酶 1 (Unc-51-like autophagy activating kinase 1, ULK1) 来促进自噬^[18-19]。IBD 患者的自噬相关基因表达水平显著降低,可能导致肠道微生物过度增殖,从而引发免疫反应和炎症^[20-21]。此外,自噬还可通过清除细胞内损伤成分,减轻氧化应激,从而保护肠上皮细胞的完整性^[22]。Tsang 等^[23]的研究发现,铜可直接结合 ULK1/2,促进 ULK1/2 活化,从而促进自噬的启动。Chen 等^[24]发现,铜还可通过 AKT-mTOR 信号通路诱导细胞自噬。在 IBD 中,铜代谢异常可能通过影响自噬途径加剧肠道炎症^[25]。

坏死是一种被动的细胞死亡方式,通常伴随着细胞膜破裂和细胞内容物释放,进而引起周围组织炎症反应。近年来,坏死在 IBD 的发病机制中也扮演着重要角色。坏死的发生可导致炎症因子释放,从而加重肠道炎症。IBD 患者肠上皮细胞坏死性凋亡增加,Grb2 相关结合蛋白 1 表达降低,导致受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3 介导的坏死性凋亡增加。此种细胞死亡增加破坏了肠道屏障稳态,使肠道微生物侵入固有层,激活免疫反应,进一步加剧炎症反应^[26-27]。

尽管上述细胞死亡方式的机制不同,但它们间存在一定的交互作用,协同影响 IBD 的发生、发展。铜死亡作为一种新型程序性死亡方式,与其他死亡途径间的关系值得进一步研究,以期为 IBD 的治疗提供新思路。

二、铜死亡在 IBD 中的作用机制

铜死亡在 IBD 的发病机制中起有重要作用,其通过影响肠上皮细胞功能、改变肠道微生物群组成以及诱导炎症反应等多种机制,参与 IBD 的发生和发展。微生物群失调不仅影响肠道免疫反应,还可能通过产生毒素和炎症因子加剧肠上皮损伤^[28]。



注: Ctr1 为铜转运蛋白 1; ATP7A/B 为铜转运 ATP 酶 α/β ; TCA 循环为三羧酸循环; LA-DLAT 为硫辛酰化二氢硫辛酰胺乙酰转移酶; LIAS 为硫辛酸合成酶; FDX1 为铁氧还蛋白 1; Fe-S 为铁-硫簇; GSH 为谷胱甘肽; TTM 为四硫代钼酸盐

图 1 铜死亡机制示意图(由 figdraw.com 绘制)

1. 铜死亡触发氧化应激系统导致肠上皮损伤:氧化应激系统是机体内维持氧化还原平衡的重要系统,通过调节氧化和抗氧化防御机制,维持细胞稳态和正常生理功能。铜死亡的发生与细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平密切相关。过量铜会通过芬顿反应产生大量 ROS,从而引发细胞氧化应激反应^[29]。此外,铜离子过量会导致线粒体膜电位降低,此为线粒体功能障碍的典型表现^[30]。线粒体是重要的代谢细胞器,同时也是 ROS 产生的主要场所。在线粒体动态变化过程中,由于线粒体产生局部 ROS,会导致 DNA 变异、蛋白质肽键断裂和脂质过氧化,进而影响线粒体功能稳定性。此外,线粒体功能缺陷时,电子传递链的传递效率降低,导致电子泄漏加剧,从而进一步促进 ROS 生成,形成氧化应激的恶性循环^[31]。ROS 还能通过激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路,促进细胞死亡^[32]。炎症微环境中 ROS 水平高于正常水平^[33]。在 IBD 中,过量产生的 ROS 被认为是导致肠上皮细胞损伤的重要因素之一^[34]。在 IBD 中,铜死亡可能通过影响线粒体功能和诱导氧化应激,引发细胞膜损伤和细胞死亡,进而加剧 IBD 导致的肠道炎症^[35-36]。

Fu 等^[37]的研究发现,铜-木犀草素纳米复合物(copper-luteolin nanocomplexes, CuL NCs)能通过多种途径协同治疗 IBD。首先,作为高效的 ROS 清除剂,CuL NCs 能直接清除过量 ROS,以减轻氧化应激对肠上皮细胞的损伤;其次,CuL NCs 可通过激活核转录因子红系 2 相关因子 2 信号通路,促进下游抗氧化酶,如血红素加氧酶 1 表达,增强细胞的抗氧化防御能力。同时,CuL NCs 能抑制 NF- κ B 信号通路激活,减少促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-6 释放,并促进巨噬细胞向抗炎 M2 表型极化,以增加抗炎因子 IL-10、IL-4 的表达;CuL NCs 还能上调紧密连接蛋白,改善肠道屏障功能,维持肠道菌群平衡,从而全面改善肠道炎症微环境,为 IBD 的治疗提供新思路。

2. 铜死亡影响肠道微生物群组成导致肠道免疫失调:肠道微生物群是指栖息在宿主肠道中的微生物群落,包括细菌、古菌、真菌、病毒、原生动物等多种微生物^[38]。这些微生物与宿主之间形成复杂的生态系统,通过协同作用维持宿主肠道的稳态^[39]。Vich Vila 等^[40]的研究发现,与健康对照组相比,UC 患者的双歧杆菌,以及 CD 和 UC 患者的直肠真杆菌、普拉梭菌、肠罗斯氏菌群等有益菌水平显著降低,有害菌如脆弱拟杆菌相对丰度和生长率则显著增加。IBD 患者的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)分泌菌群减少是其肠道菌群失衡的重要特征,尤其是产丁酸盐菌如普拉梭菌和人罗斯氏菌丰度显著下降^[41-43]。这种菌群变化导致结肠内 SCFAs 水平降低,直接影响肠道屏障功能的完整性,使 IBD 患者肠道屏障功能受损。SCFAs 通过多种机制维持肠道稳态,并抑制 IBD 相关炎症反应,主要作用包括增强肠上皮屏障功能和调节宿主免疫应答。一方面,SCFAs 通过促进黏液

分泌和收紧上皮细胞间的紧密连接来增强肠上皮屏障功能^[44];另一方面,SCFAs 可通过促进调节性 T 细胞和 IL-10 分泌性 T 细胞分化来调节免疫反应,从而抑制肠道过度炎症反应^[45]。

SCFAs 介导的免疫调节涉及多种途径,包括激活 G 蛋白偶联受体、抑制组蛋白脱乙酰酶,以及调节 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)和含 pyrin 结构域的 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体等先天性免疫传感器的活性^[46-47]。SCFAs 可通过调节 TLR 相关通路抑制肠道炎症反应,从而延缓 IBD 进展^[47-48]。铜死亡与肠道微生物群之间的相互作用是 IBD 研究中的新兴领域。已有动物研究^[49]表明,铜暴露可导致肠道菌群失调,表现为条件致病菌相对丰度增加,而益生菌相对丰度降低。肠道生态失衡可通过促进促炎因子和有害代谢产物的产生,并异常激活宿主免疫系统途径,加重 IBD 相关炎症反应^[50]。铜代谢异常及其相关细胞毒性过程可能通过影响肠道菌群稳态参与 IBD 的发生、发展^[51]。

此外,当少量肠道共生菌穿透黏液层时,黏膜层内的免疫细胞会被激活产生抗菌物质如防御素,从而清除上皮细胞中的细菌^[52]。活化巨噬细胞的标志性特征为线粒体内铜离子水平升高,该过程通过催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化还原循环驱动代谢重塑,进而诱发与炎症相关的表观遗传学修饰^[47-53]。由此推测通过优化饮食和调节肠道微生物群,如增加膳食纤维摄入以提高体内 SCFAs 水平、食用富含益生菌的食物以改善肠道菌群,可在多个层面促进肠道稳态恢复。这一综合策略不仅能够直接提升具有抗炎和屏障保护作用的 SCFAs 水平,还可能通过重塑肠道微环境,间接影响铜死亡相关代谢通路。具体而言,健康平衡的微生物群落可能有助于调节宿主细胞的铜离子稳态并影响线粒体功能,进而干预铜死亡进程,缓解由此加重的肠道屏障损伤和免疫紊乱,为辅助治疗 IBD 提供多靶点。

3. 铜死亡结合脂酰化蛋白诱发肠道炎症反应:蛋白质脂酰化是一种高度保守、发生在赖氨酸上的翻译后修饰,目前已知仅存在于 4 种调控 TCA 循环碳输入的酶上^[54-55]。这些酶包括二氢硫辛酰胺支链转酰基酶、甘氨酸裂解系统 H 蛋白、二氢硫辛酰胺琥珀酰转移酶和 DLAT,脂酰化对这些蛋白的功能至关重要。其中,DLAT 编码一种参与丙酮酸脱氢酶复合物的蛋白质,该复合物对于将丙酮酸转化为乙酰-CoA 至关重要^[54,56-58]。在铜死亡中,铜通过直接与 TCA 循环中的脂酰化蛋白结合,导致这些蛋白聚集和 Fe-S 蛋白失稳,从而引发细胞蛋白毒性应激,最终导致细胞死亡^[4]。FDX1 作为蛋白质脂酰化的上游调节因子,可与脂酰基合成酶 LIAS 结合,在 Fe-S 生物合成、血红素合成等各种代谢途径中发挥重要作用,其表达与脂酰化蛋白高度相关^[11,59-60]。LIAS 是催化脂酰化修饰的关键酶,通过催化脂酰基转移,将脂酰基共价结合至靶蛋白的赖氨酸残基上,使其具有正常的酶活性^[61]。由此可见,脂酰化蛋白在铜死亡的发病机制中扮演

重要角色。此外,泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)由负责将泛素修饰至蛋白底物的特定酶以及识别并降解泛素标记蛋白质的蛋白水解酶体构成,通过特异性机制清除异常蛋白质,进而维持细胞内稳态^[62]。我们假设UPS主要负责降解异常折叠、聚集和损伤的蛋白,脂酰化蛋白在受到铜毒性影响而聚集时,UPS可能会尝试降解脂酰化蛋白以维持体内蛋白稳态。研究^[63]表明,蛋白质泛素化修饰水平异常在IBD肠道炎症的发生和进展中发挥重要作用。因此,针对泛素化的调控有望成为治疗肠道炎症的新策略。

三、铜整合剂作为IBD治疗靶点的前景

铜离子对于细胞来说是一把双刃剑,当铜摄入量超过人体代谢能力时会导致铜离子在细胞中积聚,进而导致铜死亡;而当铜摄入不足时,亦会影响正常生理功能^[64]。铜整合剂可通过调节铜水平影响IBD的进程,可作为一种潜在的治疗手段。铜整合剂可通过降低体内游离铜水平,抑制氧化应激和炎症信号通路,从而缓解炎症反应。因此,靶向铜稳态调控可能为IBD提供新的潜在治疗靶点。然而,其具体作用机制和临床疗效仍需进一步研究。已有研究^[15,51]表明,铜稳态调控与炎症相关代谢和炎症信号通路密切相关,提示靶向铜相关通路可在一定程度上减轻炎症反应。基于铜稳态失衡在铜死亡中的重要作用,靶向铜稳态的干预策略(如铜整合剂)可能为IBD治疗提供新的研究方向。此外,抑制铜死亡相关通路亦可能通过减少肠道内炎症细胞浸润,降低促炎细胞因子水平,从而改善IBD病理状态^[51]。

总体而言,铜整合剂作为IBD治疗的新靶点,通过调节铜代谢和抑制铜死亡相关通路,可能为IBD的治疗提供新策略。目前相关研究有限,未来应进一步探索铜死亡在IBD中的具体机制,并开发出更为有效的治疗方案,以改善IBD患者的生活质量。

四、结语

IBD作为难以根治的长期消化道慢性炎症,迫切需要寻找新的治疗靶点和方向。铜死亡作为一种新型细胞死亡方式,近年来在基础研究中引起了广泛关注。尽管铜死亡的基础研究取得了一定进展,但在临床应用中仍面临诸多挑战。首先,铜的生物学特性及其在体内的代谢过程复杂,过量和缺乏均会引起全身毒性,如何有效调控铜水平而不引起其他毒性反应,是一个亟待解决的问题。其次,铜死亡与其他细胞死亡方式之间的相互作用亦需深入研究。不同细胞死亡途径可能在相同的病理状态下相互影响,了解这些机制的交互作用将有助于开发更为精准的治疗方案。最后,需建立合理的临床试验框架,以评估铜死亡相关治疗的安全性和有效性,并探索其在不同疾病状态下的应用潜力。随着对铜死亡机制的深入理解,未来可能会出现针对这一新型细胞死亡方式的创新疗法,从而为IBD的治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] NG S C, SHI H Y, HAMIDI N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10114): 2769-2778.
- [2] PLEVRIS N, LEES C W. Disease monitoring in inflammatory bowel disease: evolving principles and possibilities[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162 (5): 1456-1475. e1.
- [3] LI Y, SUN W, YUAN S, et al. The role of cuproptosis in gastric cancer[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1435651.
- [4] PROHASKA J R. Role of copper transporters in copper homeostasis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88 (3): 826S-829S.
- [5] DENG H, ZHU S, YANG H, et al. The dysregulation of inflammatory pathways triggered by copper exposure[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201 (2): 539-548.
- [6] POHANKA M. Copper and copper nanoparticles toxicity and their impact on basic functions in the body[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2019, 120 (6): 397-409.
- [7] LUTSENKO S. Dynamic and cell-specific transport networks for intracellular copper ions[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134 (21): jcs240523.
- [8] LÖNNERDAL B. Intestinal regulation of copper homeostasis: a developmental perspective[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88 (3): 846S-850S.
- [9] DOGUER C, HA J H, COLLINS J F. Intersection of iron and copper metabolism in the mammalian intestine and liver[J]. *Compr Physiol*, 2018, 8 (4): 1433-1461.
- [10] HERNANDEZ S, TSUCHIYA Y, GARCÍA-RUIZ J P, et al. ATP7B copper-regulated traffic and association with the tight junctions: copper excretion into the bile[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134 (4): 1215-1223.
- [11] 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.
- [12] FUKAI T, USHIO - FUKAI M, KAPLAN J H. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315 (2): C186-C201.
- [13] LEI G, TANG L, YU Y, et al. The potential of targeting cuproptosis in the treatment of kidney renal clear cell carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115522.
- [14] TANG D, CHEN X, KROEMER G. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death[J]. *Cell Res*, 2022, 32 (5): 417-418.
- [15] CHEN Y, LI X, SUN R, et al. A broad cuproptosis

- landscape in inflammatory bowel disease[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1031539.
- [16] ATREYA R, NEURATH M F. Involvement of IL-6 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and colon cancer [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2005, 28 (3): 187-196.
- [17] LIU H, GUO H, JIAN Z, et al. Copper induces oxidative stress and apoptosis in the mouse liver[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1359164.
- [18] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1 [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13 (2): 132-141.
- [19] ZHAO M, KLIONSKY D J. AMPK-dependent phosphorylation of ULK1 induces autophagy[J]. Cell Metab, 2011, 13 (2): 119-120.
- [20] SHAO B Z, YAO Y, ZHAI J S, et al. The role of autophagy in inflammatory bowel disease[J]. Front Physiol, 2021, 12: 621132.
- [21] OUYANG L, SHI Z, ZHAO S, et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis[J]. Cell Prolif, 2012, 45 (6): 487-498.
- [22] PLACE D E, KANNEGANTI T D. Cell death - mediated cytokine release and its therapeutic implications[J]. J Exp Med, 2019, 216 (7): 1474-1486.
- [23] TSANG T, POSIMO J M, GUDIEL A A, et al. Copper is an essential regulator of the autophagic kinases ULK1/2 to drive lung adenocarcinoma[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22 (4): 412-424.
- [24] CHEN H, WANG Y, LUO J, et al. Autophagy and apoptosis mediated nano - copper - induced testicular damage[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 229: 113039.
- [25] MA B, HU X, AI X, et al. Research progress of ferroptosis and inflammatory bowel disease[J]. Biometals, 2024, 37 (5): 1039-1062.
- [26] YUAN Y Y, XIE K X, WANG S L, et al. Inflammatory caspase - related pyroptosis: mechanism, regulation and therapeutic potential for inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2018, 6 (3): 167-176.
- [27] XU J, LI S, JIN W, et al. Epithelial Gab1 calibrates RIPK3-dependent necroptosis to prevent intestinal inflammation[J]. JCI Insight, 2023, 8 (6): e162701.
- [28] RAFFALS L E, CHANG E B. Navigating the microbial basis of inflammatory bowel diseases: seeing the light at the end of the tunnel[J]. Gut Liver, 2016, 10 (4): 502-508.
- [29] ZHONG C C, ZHAO T, HOGSTRAND C, et al. Copper (Cu) induced changes of lipid metabolism through oxidative stress - mediated autophagy and Nrf2/PPAR γ pathways[J]. J Nutr Biochem, 2022, 100: 108883.
- [30] SHI L M, JIANG H, WANG J, et al. Mitochondria dysfunction was involved in copper - induced toxicity in MES23.5 cells[J]. Neurosci Bull, 2008, 24 (2): 79-83.
- [31] CHEN S, LI Q, SHI H, et al. New insights into the role of mitochondrial dynamics in oxidative stress - induced diseases[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 178: 117084.
- [32] ZHOU Q, ZHANG Y, LU L, et al. Copper induces microglia-mediated neuroinflammation through ROS/NF- κ B pathway and mitophagy disorder[J]. Food Chem Toxicol, 2022, 168: 113369.
- [33] TIAN T, WANG Z, ZHANG J. Pathomechanisms of oxidative stress in inflammatory bowel disease and potential antioxidant therapies[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 4535194.
- [34] SUI G Y, WANG F, LEE J, et al. Mitochondrial control in inflammatory gastrointestinal diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (23): 14890.
- [35] HUANG J, ZHANG J, MA J, et al. Inhibiting ferroptosis: a novel approach for ulcerative colitis therapeutics[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9678625.
- [36] HE H, ZHOU J, CAO S, et al. Electroacupuncture attenuates intestinal epithelial ferroptosis in inflammatory bowel disease via Piezo1-mediated mitochondrial homeostasis[J]. Chin Med, 2025, 20 (1): 161.
- [37] FU W, HUANG Z, LI W, et al. Copper - luteolin nanocomplexes for mediating multifaceted regulation of oxidative stress, intestinal barrier, and gut microbiota in inflammatory bowel disease[J]. Bioact Mater, 2024, 46: 118-133.
- [38] WAN T, WANG Y, HE K, et al. Microbial sensing in the intestine[J]. Protein Cell, 2023, 14 (11): 824-860.
- [39] GAO W, ZHU Y, YE J, et al. Gut non-bacterial microbiota contributing to alcohol - associated liver disease[J]. Gut Microbes, 2021, 13 (1): 1984122.
- [40] VICH VILA A, IMHANN F, COLLIJ V, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome [J]. Sci Transl Med, 2018, 10 (472): eaap8914.
- [41] MACHIELS K, JOOSSENS M, SABINO J, et al. A decrease of the butyrate - producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis[J]. Gut, 2014, 63 (8): 1275-1283.
- [42] QUAGLIO A E V, GRILLO T G, DE OLIVEIRA E C S, et al. Gut microbiota, inflammatory bowel disease and colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28 (30):

- 4053-4060.
- [43] GONÇALVES P, ARAÚJO J R, DI SANTO J P. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24 (3): 558-572.
- [44] MA J, PIAO X, MAHFUZ S, et al. The interaction among gut microbes, the intestinal barrier and short chain fatty acids[J]. *Anim Nutr*, 2021, 9: 159-174.
- [45] SINGH N, GURAV A, SIVAPRAKASAM S, et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis[J]. *Immunity*, 2014, 40 (1): 128-139.
- [46] SAMUEL B S, SHAITO A, MOTOIKE T, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (43): 16767-16772.
- [47] LI C, GU S, ZHANG Y, et al. Histone deacetylase in inflammatory bowel disease: novel insights[J]. *Ther Adv Gastroenterol*, 2025, 18: 17562848251318833.
- [48] RUAN G, CHEN M, CHEN L, et al. *Roseburia intestinalis* and its metabolite butyrate inhibit colitis and upregulate TLR5 through the SP3 signaling pathway[J]. *Nutrients*, 2022, 14 (15): 3041.
- [49] LIU P, LIU Y, CHENG J, et al. Copper exposure causes alteration in the intestinal microbiota and metabolites in *Takifugu rubripes*[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 272: 116064.
- [50] SANTANA P T, ROSAS S L B, RIBEIRO B E, et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease: pathogenic role and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (7): 3464.
- [51] SOLIER S, MÜLLER S, CAÑEQUE T, et al. A druggable copper - signalling pathway that drives inflammation[J]. *Nature*, 2023, 617 (7960): 386-394.
- [52] HOOPER L V, LITTMAN D R, MACPHERSON A J. Interactions between the microbiota and the immune system[J]. *Science*, 2012, 336 (6086): 1268-1273.
- [53] KAHLSON M A, DIXON S J. Copper-induced cell death [J]. *Science*, 2022, 375 (6586): 1231-1232.
- [54] SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (20): 7522-7530.
- [55] ROWLAND E A, SNOWDEN C K, CRISTEA I M. Protein lipoylation: an evolutionarily conserved metabolic regulator of health and disease[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 42: 76-85.
- [56] WANG Y, GUO Y R, LIU K, et al. KAT2A coupled with the α -KGDH complex acts as a histone H3 succinyl-transferase[J]. *Nature*, 2017, 552 (7684): 273-277.
- [57] HIROMASA Y, FUJISAWA T, ASO Y, et al. Organization of the cores of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex formed by E2 and E2 plus the E3-binding protein and their capacities to bind the E1 and E3 components[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (8): 6921-6933.
- [58] KATO M, WYNN R M, CHUANG J L, et al. Structural basis for inactivation of the human pyruvate dehydrogenase complex by phosphorylation: role of disordered phosphorylation loops[J]. *Structure*, 2008, 16 (12): 1849-1859.
- [59] MOHIBI S, ZHANG Y, PERNG V, et al. Ferredoxin 1 is essential for embryonic development and lipid homeostasis [J]. *Elife*, 2024, 13: e91656.
- [60] DREISHIPOON 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.
- [61] MAO C, WANG M, ZHUANG L, et al. Metabolic cell death in cancer: ferroptosis, cuproptosis, disulfidptosis, and beyond[J]. *Protein Cell*, 2024, 15 (9): 642-660.
- [62] KIM Y J, LEE Y, SHIN H, et al. Ubiquitin-proteasome system as a target for anticancer treatment-an update[J]. *Arch Pharm Res*, 2023, 46 (7): 573-597.
- [63] YU Q, ZHANG S, CHAO K, et al. E3 ubiquitin ligase RNF183 is a novel regulator in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10 (6): 713-725.
- [64] SHI J, WU Q, SANG M, et al. Common regulatory mechanisms mediated by cuproptosis genes in inflammatory bowel disease and major depressive disorder[J]. *Genes (Basel)*, 2025, 16 (3): 339.

(2025-06-27 收稿; 2025-09-20 修回)

(本文编辑: 欧洋肖)