·综述·

铁死亡和铜死亡在结直肠癌中的作用机制及研究进展

王　乐[1]，胡海清[2]

1. 内蒙古医科大学研究生院（呼和浩特 010107）
2. 内蒙古医科大学附属肿瘤医院/北京大学肿瘤医院内蒙古医院内镜中心（呼和浩特 010107）

【摘要】铁死亡与铜死亡是2种新型金属依赖性调节性细胞死亡方式，已成为结直肠癌（CRC）领域的研究热点。铁死亡以铁依赖性脂质过氧化反应为核心驱动机制，可通过System Xc^--GSH-GPX4轴、铁代谢通路及p53信号通路等途径调控CRC增殖与转移进程。铜死亡则由细胞内铜异常蓄积触发，通过干扰三羧酸循环硫辛酰化蛋白功能，诱导线粒体蛋白毒性应激，抑制CRC细胞的恶性生长。二者在CRC发生发展中共用谷胱甘肽代谢、线粒体功能调控及p53信号网络等关键通路，为破解CRC治疗耐药难题、研发精准联合治疗策略提供了全新思路。本文系统综述铁死亡与铜死亡在CRC中的作用机制及相互作用，探讨其临床转化应用前景，以期为CRC基础研究与临床治疗提供理论参考。

【关键词】结直肠癌；铁死亡；铜死亡；谷胱甘肽；p53

【中图分类号】R735.3+5；R735.3+7　　【文献标识码】A

Mechanisms and research progress of ferroptosis and cuproptosis in colorectal cancer

WANG Le[1], HU Haiqing[2]

1. School of Graduate, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010107, China
2. Center of Endoscopy, The Affiliated Tumor Hospital of Inner Mongolia Medical University / Inner Mongolia Hospital, Peking University Cancer Hospital, Hohhot 010107, China
Corresponding author: HU Haiqing, Email: huhaiqingnm@163.com

【Abstract】Ferroptosis and cuproptosis are two novel metal-dependent regulated cell death modalities, which have recently become research hotspots in colorectal cancer (CRC). Ferroptosis is driven by iron-dependent lipid peroxidation and regulates the progression of CRC via multiple signaling pathways including the System Xc^--GSH-GPX4 axis, iron metabolism, and the p53 pathway, thereby inhibiting the proliferation and metastasis of CRC. In contrast, cuproptosis is triggered by abnormal intracellular copper accumulation, which disturbs the function of lipoylated proteins involved in the tricarboxylic acid cycle, induces mitochondrial proteotoxic stress, and ultimately suppresses the malignant growth of CRC cells. Ferroptosis and cuproptosis share core regulatory pathways in the occurrence and development of CRC, including glutathione metabolism, mitochondrial function modulation, and the p53 signaling network. This provides novel insights into overcoming therapeutic resistance and developing precise combination therapeutic strategies

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202605016
基金项目：国家自然科学基金地区科学基金项目（82460118）；内蒙古自治区自然科学基金面上项目（2024MS08002）；内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目（YSXH2024KYF068）；内蒙古医科大学重点项目（TKD2023ZD001）
通信作者：胡海清，博士，主任医师，硕士研究生导师，Email：huhaiqingnm@163.com

for CRC. This paper systematically reviews the mechanisms and interactions of ferroptosis and cuproptosis in CRC, and discusses their prospects for clinical translational application, aiming to provide a theoretical reference for further basic research and clinical practice of CRC.

【Keywords】Colorectal cancer; Ferroptosis; Cuproptosis; Glutathione; p53

结直肠癌（colorectal cancer，CRC）已成为全球第三大高发恶性肿瘤，在肿瘤相关死亡原因中位列第二，占全球癌症死亡总病例的9.3%[1]。依据微卫星状态，CRC可分为微卫星稳定型（microsatellite stability，MSS）与微卫星不稳定型（microsatellite instability，MSI）。免疫治疗对MSI型CRC患者疗效显著，但因适应证范围局限及治疗耐药等问题，临床应用受限[2]。MSS型CRC多表现为免疫抑制的“冷肿瘤”表型，患者难以从单一免疫治疗中获益，开发新型治疗策略具有重要意义[3]。不同解剖部位的CRC具有显著分子异质性。胚胎起源方面，右半结肠源自中肠，左半结肠及直肠源自后肠，二者在血供、淋巴引流及组织微环境上存在本质差异[4]。基因方面，右半结肠癌多见*BRAF* V600E突变、微卫星高度不稳定（MSI-H）及CpG岛甲基化表型，左半结肠癌及直肠癌以腺瘤性息肉病基因*APC*突变、*p53*突变和染色体不稳定为特征[5]。该异质性可能导致不同部位肿瘤对治疗应答存在根本差异。

铁死亡与铜死亡作为2种新型调控性细胞死亡方式，已被证实可有效抑制CRC细胞增殖并克服肿瘤耐药[6-7]。二者并非独立发挥作用，而是在代谢通路、信号分子及肿瘤微环境调控层面存在广泛交联与相互调控[8]。现有研究表明，2种细胞死亡模式核心调控分子的表达特征在CRC中存在显著的解剖部位差异及TNM分期异质性[9-10]。基于此，系统阐释铁死亡与铜死亡在CRC中的作用机制及交互调控关系，对开发新型联合治疗策略、突破当前CRC治疗瓶颈，具有重要的理论意义与临床应用价值。

1 铁死亡与CRC

铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡方式，以脂质过氧化物累积为特征，其核心机制是由细胞内过量铁离子通过芬顿反应产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），ROS攻击细胞膜上多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs），导致脂质过氧化物大量堆积，细胞膜被破坏，引发细胞死亡[11]。该过程涉及多个关键调控分子：谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）可将有毒脂质过氧化物还原为无毒脂质醇，进而保护细胞；胱氨酸/谷氨酸反向转运体（cystine/glutamate antiporter，System Xc^-）摄取胱氨酸以合成谷胱甘肽（glutathione，GSH），而GSH是GPX4发挥功能的必需辅因子；转铁蛋白受体1则介导细胞对铁的摄取[11]。近年来，多项研究证实CRC细胞铁死亡激活与抑制CRC增殖有关，GSH耗竭、铁代谢紊乱及脂质过氧化物蓄积是介导铁死亡发生的关键机制，为CRC的治疗开辟了新方向。

1.1 铁死亡核心通路与结直肠癌

System Xc^--GSH-GPX4轴是铁死亡最核心的防御通路，在CRC的生物学调控中占据重要地位。System Xc^-由轻链亚基SLC7A11和重链亚基SLC3A2通过二硫键连接组成，负责将胞外胱氨酸转运至胞内[12]。GPX4则以GSH为底物，将具有细胞毒性的脂质过氧化物还原为无毒脂质醇，二者共同构成抵御铁死亡的核心屏障[13]。CRC组织中SLC7A11普遍呈高表达状态，可维持胞内GSH高水平合成，提升肿瘤细胞对铁死亡的抵抗能力[14]。研究表明，CRC细胞可上调SLC7A11表达拮抗Erastin诱导的铁死亡，促进肿瘤生长[15]。此外，GPX4过表达与CRC不良预后及化疗耐药密切相关，靶向干预GPX4能有效逆转该耐药表型[16-17]。Wang等[18]将盐霉素与5-氟尿嘧啶（5-FU）联合应用，发现该方案通过协同下调GPX4和SLC7A11的蛋白水平，实现对System Xc^-和GPX4的双重抑制，显著促进CRC细胞铁死亡，体内外实验均证实该方案能抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭能力。该研究提示，联合抑制System Xc^-与GPX4是增强CRC对5-FU化疗敏感性的潜在有效治疗方案。然而，基于TCGA数据库的分析显示，GPX4在左半结肠腺癌组织中的高表达比例显著高于右半结肠腺癌[19]。SLC7A11与GPX4表达和肿瘤分期、淋巴结转移显著相关，且GPX4高表达是结肠腺癌患者不良预后的独立

危险因素[20]。上述证据提示，SLC7A11/GPX4所介导的铁死亡防御机制在不同CRC亚型中存在差异，联合抑制策略的疗效可能因肿瘤部位及分期而异，且该通路同样参与正常组织的抗氧化保护，如何实现肿瘤选择性双重抑制、降低对正常组织的毒副作用，是其临床转化亟待解决的关键问题。

铁代谢紊乱是介导CRC铁死亡发生的另一重要环节。CRC细胞常出现铁摄取增加、铁外排障碍，造成细胞内铁离子异常蓄积[21]。由*TFRC*基因编码的转铁蛋白受体1负责介导细胞铁摄取，受β-catenin通路调控，其在CRC组织中表达显著上调，是肿瘤发生发展的重要驱动因素，转铁蛋白受体1核转位等功能异常与肿瘤恶性进展及不良预后密切相关[22-23]。铁超载可通过芬顿反应生成大量ROS，攻击细胞膜上富含PUFAs的磷脂分子，导致脂质过氧化物堆积，破坏细胞膜完整性。同时，ROS可激活脂氧合酶等非血红素铁依赖酶，进一步放大脂质过氧化损伤[24]。

在铁代谢调控中，天然蒽醌类化合物大黄素可激活核受体共激活因子4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4）介导的铁蛋白自噬，降解铁蛋白重链1并释放游离Fe^{2+}，驱动芬顿反应，最终诱导肿瘤细胞铁死亡[25]。上述研究表明，靶向调控胞内铁蓄积可有效触发铁死亡，NCOA4在CRC治疗中具有潜在应用前景，但其靶向特异性及对正常组织铁代谢的干扰有待体内实验进一步验证[26]。

1.2 铁死亡敏感性的调控

酰基辅酶A合成酶长链家族成员4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4）是铁死亡过程中PUFAs代谢的关键代谢酶，其表达水平与细胞对铁死亡的敏感性直接相关[27]。在CRC中，细胞周期蛋白依赖性激酶1可磷酸化ACSL4并促使其降解，导致含PUFAs膜磷脂合成受阻，进而产生铁死亡抵抗[28]。此外，细胞色素P450 1B1也可通过泛素化降解途径下调ACSL4蛋白水平，减少膜磷脂中PUFAs含量，抑制铁死亡发生，该通路同时参与CRC免疫治疗耐药的调控[29]。同时，ACSL4可将花生四烯酸催化为花生四烯酸-CoA，促进含膜磷脂的合成，增加铁死亡的易感性[29]。与正常组织相比，CRC组织ACSL4 mRNA表达水平显著上调，敲低其表达可抑制肿瘤细胞生长[30]。已有肝细胞癌相关研究证实，miR-552-5p可直接靶向ACSL4 mRNA的3′UTR区域，下调ACSL4表达[31]。而miR-552在CRC组织中显著高表达[32]，因此通过调控ACSL4影响CRC组织铁死亡敏感性的可能性值得进一步实验探讨。

1.3 p53与铁死亡

p53作为核心抑癌因子，在CRC铁死亡调控中呈现双向调控效应。野生型p53可在转录水平抑制SLC7A11表达，减少细胞胱氨酸摄取，降低GSH合成，削弱GPX4酶活性，造成脂质过氧化物积累并触发铁死亡[33]。同时，p53能转录激活亚精胺/精胺N1-乙酰转移酶1（spermine N1-acetyltransferase 1，SAT1），基于p53-SAT1-ALOX15途径催化多胺分解代谢，推动脂质过氧化并诱导铁死亡[34]；在CRC细胞中过表达SAT1同样能激活此途径，抑制肿瘤增殖[35]。另一新近研究揭示了p53促铁死亡的又一独特机制：p53转录激活FBXO2后，介导脂肪酸结合蛋白FABP5的泛素化降解，导致PUFAs蓄积，进一步推动铁死亡[36]。p53-FBXO2-FABP5轴将p53抑癌功能、泛素化降解与脂质代谢重编程串联，丰富了p53调控铁死亡的分子模式。*p53*突变后失去上述促铁死亡活性，还可通过显性负效应或功能获得性突变抑制铁死亡进程，使肿瘤细胞获得生存优势[37]。综上，对于p53野生型CRC，激活p53-SLC7A11/GPX4轴、p53-SAT1-ALOX15途径或p53-FBXO2-FABP5轴能增强铁死亡诱导剂疗效，具有重要的临床转化价值；对*p53*突变型CRC，需探索直接靶向其下游效应分子的替代方案。

2 铜死亡与CRC

铜死亡核心机制是细胞内过量铜离子结合三羧酸循环途径中的硫辛酰化蛋白，导致该类蛋白异常聚集，同时干扰呼吸链复合体铁-硫（Fe-S）簇蛋白稳态，诱发蛋白质毒性应激，介导细胞死亡。在此过程中，铜离子的积累与铜死亡密切相关，且受铁氧还蛋白1（ferredoxin 1，FDX1）、硫辛酸合成酶等关键因子的调节[38]。铜代谢稳态失衡、FDX1以及p53等分子参与调控CRC细胞的铜死亡进程，为CRC的靶向治疗提供了新的研究思路。

2.1 铜死亡核心通路与结直肠癌

铜稳态失衡是铜死亡的核心调控要素，在CRC发生发展中扮演关键角色。该稳态紊乱体现为铜离子摄取增强与外排受阻的双向异常：铜摄取蛋白SLC31A1/CTR1表达上调，介导大量铜离子内流；而铜外排ATP酶ATP7A、ATP7B表达受抑，胞内铜排出过程受阻[39-40]。过量Cu^{2+}被FDX1还原为Cu^{+}，和硫辛酰化的二氢硫辛酸转乙酰基酶结合，促使其发生寡聚化聚集，干扰呼吸链复合体Fe-S簇蛋白功能，触发蛋白质毒性应激，最终诱导铜死亡[38]。黏液性CRC中ATP7B表达显著低于非黏液性CRC，提示不同病理分型CRC中ATP7B表达存在差异，可改变细胞铜稳态，影响肿瘤对奥沙利铂的化疗敏感性[41-42]。Yang等[43]证实铜离子载体伊利司莫（Elesclomol）联合Cu^{2+}可抑制CRC细胞及奥沙利铂耐药株增殖，而铜螯合剂四硫代钼酸铵能逆转上述抗肿瘤效应。但铜离子的蓄积并非仅导向铜死亡，过量铜可通过激活血管内皮生长因子促使血管生成，同时上调程序性死亡配体-1表达协助肿瘤免疫逃逸，推动肿瘤恶性演进[44-45]。

FDX1是铜死亡的核心调控因子，可将Cu^{2+}还原为Cu^{+}，是启动下游蛋白聚集的关键步骤[38]。TCGA数据库分析显示，FDX1在CRC组织中显著下调，且其低表达与患者不良预后密切相关[46]，表明沉默铜死亡通路可能为该肿瘤提供生存优势。功能层面，FDX1的缺失会通过减少Cu^{+}生成，削弱Cu^{+}与二氢硫辛酸转乙酰基酶的结合效率，使肿瘤细胞产生铜死亡抵抗[43，47]。右半结肠癌多见*BRAF*突变和MSI-H表型，且FDX1在结肠腺癌中整体呈低表达且与不良预后相关，推测右半结肠癌可能因FDX1表达相对不足而呈现更强的铜死亡抵抗倾向，但该假设尚需基于解剖部位分层的直接比较研究予以验证[46，48]。目前驱动CRC中FDX1广泛低表达的上游分子机制尚未明确，阐明FDX1的抑制调控环节，恢复其内源性表达是根本性的潜在治疗思路。海洋生物碱Chagosendine C可直接靶向并激活FDX1，增强其氧化还原活性，提升Cu^{2+}还原为Cu^{+}的效率，即便在FDX1低表达的肿瘤背景下仍可有效启动铜死亡[47]。上述结果提示，借助化学生物学策略充分激活残存FDX1功能，有望为FDX1低表达型CRC提供可行的治疗手段。

2.2 p53与铜死亡

p53可通过调控铜外排通路加剧CRC细胞胞内铜蓄积，进而参与铜死亡调控。铜死亡进程中，抗氧化因子1铜伴侣蛋白负责将铜离子由细胞膜铜转运蛋白1转运至高尔基体的ATP7A、ATP7B，通过减少胞内游离铜蓄积对铜死亡发挥负向调控作用[49]。而在CRC细胞中，p53可通过下调抗氧化因子1铜伴侣蛋白限制铜离子外排[50]。p53还可通过转录激活circFRMD4A、TIGAR等分子抑制糖酵解过程，促使代谢流向线粒体三羧酸循环，进一步间接提高CRC细胞对铜死亡的敏感性[51]。上述研究将p53的代谢调控功能与铜死亡机制建立关联，也为*p53*突变型肿瘤联合铜死亡诱导剂的治疗策略提供理论依据，但p53在肿瘤免疫微环境中的具体效应及其动态调控机制，仍有待进一步阐明。

3 铁死亡与铜死亡在结直肠癌中的相互作用

铁死亡与铜死亡通过调控GSH、线粒体代谢、p53等途径（图1），在CRC中发挥重要生物学效应，为CRC靶向治疗开辟了新的研究方向。

3.1 GSH代谢与线粒体功能交互作用

铁死亡与铜死亡分别由铁、铜离子驱动，但在代谢层面共享GSH代谢与线粒体功能两大核心调控节点。GSH居于二者交互调控的中心地位，既是GPX4清除脂质过氧化物不可或缺的辅因子，也是胞内螯合游离铜离子的关键分子[52]。在CRC中，谷氨酸-半胱氨酸连接酶（glutamate-cysteine ligase，GCL）和谷胱甘肽合成酶（glutathione synthetase，GSS）等GSH合成酶明显上调，促使胞内GSH维持较高水平[53-54]，对铁死亡、铜死亡形成协同防御。因此，后续可借助基因敲除或过表达GCL/GSS的CRC模型，探究GSH水平改变对2种细胞死亡模式的调控效应。线粒体是连接铁死亡与铜死亡的另一枢纽。三羧酸循环为硫辛酰化蛋白的生成场所，而该类蛋白是铜离子直接作用的靶分子，同时线粒体亦是细胞内ROS的主要生成源，可为铁死亡的脂质过氧化反应提供启动与放大信号。Bai等[55]发现谷氨酰胺酶1介导谷氨酰胺分解代谢，其产物既可回补三羧酸循环，又可参与GSH的生物合成；在CRC等多种肿瘤细胞中，谷氨酰胺酶1缺失可显著升高ROS水平，

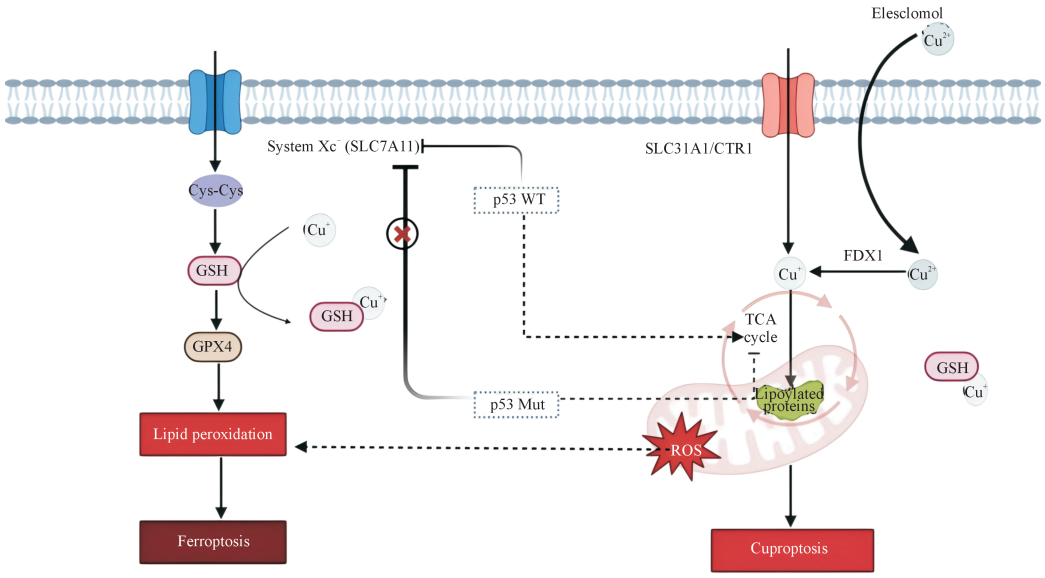


图 1 铁死亡与铜死亡在 CRC 中的相互作用

Figure 1. The interactions between ferroptosis and cuproptosis in CRC

注：图片由 BioRender 软件绘制；System Xc⁻. 胱氨酸/谷氨酸反向转运体；SLC7A11. 溶质载体家族 7 成员 11；Cys-Cys. 胱氨酸；GSH. 谷胱甘肽；GPX4. 谷胱甘肽过氧化物酶 4；lipid peroxidation. 脂质过氧化；ferroptosis. 铁死亡；p53 WT. 野生型 p53；p53 Mut. 突变型 p53；SLC31A1/CTR1. 溶质载体家族 31 成员 1/铜转运体 1；Elesclomol. 伊利司莫；FDX1. 铁氧还蛋白 1；TCA cycle. 三羧酸循环；lipoylated proteins. 脂酰化蛋白；ROS. 活性氧；cuproptosis. 铜死亡。

提升细胞对铁死亡的敏感性，这一发现为代谢水平实现铁-铜协同杀伤肿瘤细胞提供潜在靶点。

需关注的是，铁死亡与铜死亡的协同杀伤效应已在胃癌模型中获得直接验证。Luan 等[56]将铁死亡与铜死亡诱导剂联合使用，在胃癌体内、体外模型中观察到显著的协同致死效果，并证实金属调控转录因子 MTF1 是拮抗该协同效应的主要负调控分子。这一证据提示线粒体代谢作为铁死亡与铜死亡的交互节点，可能是消化道肿瘤的共有特征，也为在 CRC 中开展相关验证研究提供理论支撑。

3.2 p53 的枢纽作用

在 CRC 中，p53 可经由 GSH 代谢与氧化磷酸化两大关键节点，实现铁死亡和铜死亡的协同耦联。野生型 p53 可在转录水平抑制 SLC7A11，造成胞内 GSH 耗竭，消耗 GPX4 的作用底物以促进铁死亡，同时减弱 GSH 对铜离子的螯合能力，解除对铜死亡的抑制效应[33, 52]。同时，p53 野生型还可诱导 circFRMD4A 经 PKM2 轴抑制糖酵解，推动氧化磷酸化，这一过程既为铜死亡提供三羧酸循环来源的脂酰化蛋白底物，又通过线粒体 ROS 积累放大铁死亡效应，使 *p53* 野生型肿瘤处于双重易感状态[51, 57]。*p53* 突变后，可造成 SLC7A11 持续高表达，伴随细胞代谢向糖酵解重编程，引发 GSH 蓄积、硫辛酰化蛋白生成减少，最终介导肿瘤细胞对铁死亡、铜死亡产生双重抵抗[37, 51]。*p53* 野生型与突变型 CRC 在铁死亡、铜死亡联合诱导下呈现不同的杀伤效应，提示 p53 有望成为金属死亡联合治疗的候选分层标志物，未来需在 CRC 细胞系及临床样本中系统验证其预测价值。

铁死亡与铜死亡的交互强度并非均匀分布于所有 CRC 亚型。与左半结肠癌相比，右半结肠癌中 NRF2 通路呈激活状态[58]。NRF2 作为转录因子可直接结合并激活 GPX4 及 GSS 启动子，促进其转录表达[59]。GPX4 是铁死亡的核心抑制因子，而 GSH 既是 GPX4 发挥功能的必需辅因子，又可通过螯合 Cu^+ 抑制铜死亡。基于上述机制，推测右半结肠癌中 NRF2 通路的激活可能通过上调 GPX4 及 GSS，同时增强对铁死亡和铜死亡的抵抗，形成双重防御。然而，目前尚无研究直接在右半结肠癌队列中验证 GPX4 与 GSS 同时上调，需实验进一步验证。左半结肠癌则以 *p53* 高频突变为特征，p53 功能缺失可解除对 SLC7A11 的转录抑制，导致其表达上调，而 SLC7A11 高表达可维持 GSH 水平并抑制铁死亡，同时 GSH 螯合 Cu^+ 影响铜死亡敏感性[60-61]。基于上述机制，推测左半结肠癌中 p53 缺失所致的 SLC7A11 上调可能通过维持 GSH 水平，在抑制铁死亡的同时对铜死亡产生一定的抵抗效应。现阶段比较不同部位 CRC 中铁-铜死亡交互作用的研究证据较为匮乏，未

来需在类器官及部位分层的患者来源异种移植（PDX）模型中系统解析上述差异，为开发部位适配的联合治疗方案提供实验依据。

3.3 免疫微环境调控的协同效应

铁死亡和铜死亡在CRC免疫微环境中发挥协同调控作用，原因在于二者均能驱动免疫原性细胞死亡，将肿瘤细胞死亡信号转换为抗肿瘤免疫应答。铁死亡时，细胞裂解释放高迁移率族蛋白B1（HMGB1）、ATP等损伤相关分子模式，激活树突状细胞并促进$CD8^+$T细胞活化和浸润，增强抗肿瘤免疫[62]。铜死亡同样被证实可通过裂解细胞释放的HMGB1、ATP等损伤相关分子模式，启动免疫应答[63]。因此，联合诱导铁死亡与铜死亡可产生更强的免疫原性信号，重塑CRC免疫抑制微环境。在转化研究层面，多种纳米递送体系已对该协同效应开展应用探索。E.coli@Cu_2O纳米杂化体依托工程菌的肿瘤归巢特性实现铜离子的肿瘤靶向递送，并结合近红外二区光热效应同步诱导铁死亡与铜死亡，显著提升$CD8^+$T细胞在肿瘤组织内的浸润及活化水平[64]。铜-铁基脂质体纳米平台可同步诱发铁死亡与铜死亡，促进肿瘤相关巨噬细胞向M1型复极化，进而增强程序性死亡受体-1（PD-1）免疫检查点阻断治疗[45]。上述纳米载体并非简单实现2种死亡诱导剂的物理混合，而是通过载体结构设计完成铁、铜离子在肿瘤病灶的可控共递送与时空协同释放，于肿瘤原位同时启动铁死亡和铜死亡，放大免疫原性信号，实现金属依赖性细胞死亡与免疫检查点抑制剂的协同抗肿瘤效应。

3.4 肝转移微环境中的铁死亡、铜死亡调控

肝脏是CRC最常见的远处转移靶器官，其微环境富含铁和铜[45]。CRC细胞定植于肝脏后，将直接暴露于高浓度游离铁与铜环境，但肝转移灶可实现持续增殖，提示肿瘤细胞在肝脏定植阶段可有效逃逸局部金属离子带来的细胞毒性。

为对抗过量铁离子的损伤效应，CRC细胞可上调铁蛋白重链1，将胞内游离铁大量封存于铁蛋白复合物中，从源头上抑制芬顿反应，阻断后续脂质过氧化进程[65]。与此同时，ATP7B介导的铜外排是细胞规避铜死亡的重要机制。在CRC中，ATP7B高表达与患者不良预后密切相关[42]。据此推测，CRC肝转移肿瘤细胞可通过上调ATP7B主动泵出胞内铜离子，进而逃避铜死亡。Chen等[66]发现在CRC肝转移模型中，阻断ATP7B可恢复细胞内铜超载，为上述假说提供了间接实验依据。综上，肝转移灶可形成“铁离子储存-铜离子外排”的双重防御模式，该模式既是肿瘤细胞适应肝脏微环境的潜在机制，也是铁死亡、铜死亡靶向治疗需要突破的重要屏障。但现有证据多为间接推论，目前仍缺少针对CRC肝转移模型中铁蛋白重链1介导铁储存与ATP7B介导铜外排的联合功能研究，二者的因果关系尚需细胞及动物水平实验进一步证实。

4 铁死亡与铜死亡在CRC中的临床转化研究

4.1 铁死亡、铜死亡与标准化疗的耐药逆转

CRC标准化疗产生耐药时，常伴随抗氧化防御系统的代偿性激活，该特征为诱导铁死亡与铜死亡提供了靶点。5-FU耐药CRC细胞株GPX4与SLC7A11表达上调，盐霉素与5-FU联合干预可协同下调GPX4与SLC7A11蛋白，恢复耐药肿瘤细胞的药物敏感性[18]。该过程中，5-FU诱发的代谢应激促使胞内ROS水平升高，为铁死亡发生提供启动信号[67]。若不依赖盐霉素，改用GPX4小分子抑制剂或SLC7A11阻断剂靶向抑制System Xc^--GSH-GPX4轴，有望将5-FU耐药的肿瘤细胞转变为铁死亡敏感表型。但GPX4在正常组织中承担拮抗磷脂过氧化的生理功能，全身性抑制该靶点易造成正常组织损伤[68]。如何实现肿瘤特异性干预、规避机体毒副作用仍有待深入探究。

4.2 铁死亡与靶向治疗的联合增效

提升现有药物的铁死亡诱导效率，是现阶段极具实践价值的转化研究策略。索拉非尼可诱导铁死亡并触发免疫原性细胞死亡，但在CRC中其铁死亡诱导能力有限[69]。研究表明，抑制NDUFS2能强化铁死亡，提升*KRAS*突变型CRC对索拉非尼的药物敏感性[70]；敲低TIMP1可通过阻断PI3K/Akt信号通路下调GPX4表达，增强索拉非尼介导的铁死亡效应[71]。以上结果提示，联合靶向铁死亡防御通路关键分子，可将铁死亡诱导活性不足的药物改造为高效的铁死亡诱导剂。瑞戈非尼是临床获批用于CRC治疗的多靶点激酶抑制剂，可介导凋亡、自噬及铁死亡等多种细胞死亡模式，其与免疫检查点抑制剂联

用，已在MSS型CRC中取得突破性疗效[72]。对于上述联合策略，是否可通过优化给药时序实现疗效提升，进一步放大铁死亡诱导效应，仍需依托CRC-PDX模型开展系统的疗效对比研究。此外，SLC7A11与GPX4的表达存在部位异质性，老药新用的治疗效果是否随肿瘤原发部位不同而发生改变，也是临床转化前亟待厘清的科学问题。

4.3 铁铜双靶向诱导方案

铁死亡和铜死亡双重靶向诱导及纳米平台联合免疫治疗，是现阶段CRC新型治疗策略的重要研究方向。以双硫仑（DSF）/铜体系为代表的铁铜双靶向方案，可通过DSF与体内铜离子配位形成具有抗肿瘤活性的二乙基二硫代氨基甲酸铜（Cu-DDTC）复合物，同步诱导肿瘤细胞发生铁死亡与铜死亡[52, 73]。基于此设计的cRDT@FC纳米颗粒，通过其内部二硫键与Cu^{2+}共同消耗肿瘤细胞内高浓度GSH，GSH将Cu^{2+}还原为Cu^{+}后，与体系中的Fe^{2+}协同催化芬顿反应产生大量羟自由基，显著提升氧化应激水平，协同诱导铁死亡与铜死亡[74]。但该体系的应用存在明显局限，DSF体内代谢速率较快，需通过持续输注方式延长Cu-DDTC复合物的作用时长。此外，Cu-DDTC复合物的抗肿瘤活性依赖于肿瘤局部铜离子浓度，而CRC不同解剖部位的血供存在差异，这可能导致药物暴露不均，因此在药代动力学评估中需纳入原发部位分层分析[4]。

在纳米协同免疫治疗领域，铜铁基脂质体纳米平台CCDL可通过共递送铁、铜双金属离子，有效促进肿瘤相关巨噬细胞向M1型复极化，重塑肿瘤免疫微环境，显著增强PD-1免疫检查点阻断疗法的抗肿瘤效果，有望突破MSS型CRC免疫治疗响应率低的临床难点[45]。但纳米递送系统从临床前研究迈向临床应用，需重点关注金属离子泄漏引发的安全风险。后续研究可依托CRC原位移植瘤模型，对比双金属共递送与单金属序贯给药的疗效差异，明确最优金属配比与协同作用指数，并系统评估金属离子在肝脏及网状内皮系统的长期蓄积毒性。

5 结语

铁死亡与铜死亡两类金属依赖性细胞死亡模式，在CRC发生发展及治疗耐药进程中发挥关键调控作用。靶向铁死亡与铜死亡的干预策略已展现良好的临床前抗肿瘤潜力，但二者的代谢交互机制、协同致死规律及临床转化应用仍存在诸多空白。针对现有研究局限，未来可深入解析铁死亡与铜死亡在GSH代谢、线粒体功能及p53信号网络中的交互调控机制，为双死亡协同激活的联合治疗筑牢理论基础。可进一步优化铁、铜死亡诱导剂与化疗、免疫检查点抑制剂的联合干预策略，借助纳米递送系统提升免疫治疗疗效，破解MSS型CRC的治疗难题。依托p53、FDX1及铁铜代谢相关标志物表达水平，建立完善的分子分型体系，实现金属死亡靶向治疗的个体化精准筛选。此外，还需系统阐释不同解剖部位原发灶及肝转移灶中铁、铜死亡的防御机制异质性，结合NRF2、p53等核心调控因子的表达特征，研发适配不同肿瘤部位的精准联合治疗方案。综上，深入挖掘铁死亡与铜死亡在CRC进展及耐药中的核心调控机制，有望突破当前临床转化瓶颈，推动金属依赖性细胞死亡从基础理论落地为临床精准治疗手段，最终有效改善CRC患者的预后与生存质量。

伦理声明：不适用
作者贡献：文献检索、资料整理及论文撰写：王乐；论文选题、审定及经费支持：胡海清
数据获取：不适用
利益冲突声明：无
致谢：不适用

参考文献

1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
2 Storandt MH, Sinicrope FA. Deficient mismatch repair/microsatellite instability-high colorectal cancer: current treatment paradigms, limitations and future perspectives[J]. BMJ Oncol, 2026, 5(1): e000980.
3 Zhu XQ, Ge BB, Wen LC. Mechanisms and emerging strategies to overcome immunotherapy resistance in cold tumours of colorectal cancer[J]. Onco Targets Ther, 2026, 19: 621109.
4 Yang Q, Qu RZ, Lu SY, et al. Biological and clinical characteristics of proximal colon cancer: far from its anatomical subsite[J]. Int J Med Sci, 2024, 21(10): 1824-1839.
5 Duta-Ion SG, Juganaru IR, Hotinceanu IA, et al. Redefining therapeutic approaches in colorectal cancer: targeting molecular pathways and overcoming resistance[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23): 12507.
6 Zhu L, Tan QM, Wang YX, et al. Artemisitene triggers calcium-dependent ferroptosis by disrupting the LSH-EWSR1 interaction in colorectal cancer[J]. Redox Biol, 2026, 89: 103950.
7 Zhang LM, Xie AH, Ma JX, et al. Unveiling cuproptosis: mechanistic insights, roles, and leading advances in oncology[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879(6): 189180.

8 Yang HY, Chen X, Huang SQ, et al. A novel GSH depletor for simultaneous ferroptosis and cuproptosis activation in hepatocellular carcinoma[J]. Biochem Pharmacol, 2026, 243(Pt 1): 117488.

9 Saez MA, Garcia-Montero C, Fraile-Martinez O, et al. Differential expression of ferroptosis markers, circadian regulators, KLOTHO, and classical tumor suppressors in colorectal cancer according to tumor stage: influence of age, anatomical location, and correlation patterns[J]. Histol Histopathol, 2025, 40(12): 1985-2009.

10 Li L, Sun FY, Kong FY, et al. Characterization of a cuproptosis-related signature to evaluate immune features and predict prognosis in colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1083956.

11 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

12 Oda K, Lee Y, Wiriyasermkul P, et al. Consensus mutagenesis approach improves the thermal stability of system XC-transporter, xCT, and enables cryo-EM analyses[J]. Protein Sci, 2020, 29(12): 2398-2407.

13 Friedmann Angeli JP, Schneider M, Proneth B, et al. Inactivation of the ferroptosis regulator GPX4 triggers acute renal failure in mice[J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(12): 1180-1191.

14 Liu WW, Liu CQ, Xiao J, et al. HTRA1 interacts with SLC7A11 to modulate colorectal cancer chemosensitivity by inhibiting ferroptosis[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 228.

15 Li R, Wu YY, Li Y, et al. Targeted regulated cell death with small molecule compounds in colorectal cancer: current perspectives of targeted therapy and molecular mechanisms[J]. Eur J Med Chem, 2024, 265: 116040.

16 Huang YZ, Yang WC, Yang L, et al. Nrf2 inhibition increases sensitivity to chemotherapy of colorectal cancer by promoting ferroptosis and pyroptosis[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 14359.

17 Yang JW, Mo JJ, Dai JJ, et al. Cetuximab promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing the Nrf2/HO-1 signalling pathway in KRAS mutant colorectal cancer[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11): 1079.

18 Wang C, Wang JY, Xing F, et al. Synergistic effects of 5-fluorouracil in combination with salinomycin promoted ferroptosis via inhibiting SLC7A11/GPX4 in colorectal cancer[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1558290.

19 罗寿, 刘文杰, 苏昊, 等. 结肠腺癌组织中谷胱甘肽过氧化物酶4的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2021, 33(8): 572-578. [Luo S, Liu WJ, Su H, et al. Expression of glutathione peroxidases 4 in colon adenocarcinoma tissues and its relationship with clinicopathological features and prognosis of patients[J]. Cancer Research and Clinic, 2021, 33(8): 572-578.]

20 Ou YR, Wu NQ, Shu LS, et al. The high expression of SLC7A11 and GPX4 are significantly correlated with β-catenin in colorectal cancer[J]. Cancer Manag Res, 2024, 16: 1639-1648.

21 Zhang YY, Han Y, Li WN, et al. Tumor iron homeostasis and immune regulation[J]. Trends Pharmacol Sci, 2024, 45(2): 145-156.

22 Kim H, Villareal LB, Liu ZL, et al. Transferrin receptor-mediated iron uptake promotes colon tumorigenesis[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(10): e2207693.

23 Markopoulos GS, Simos YV, Tsamis KI, et al. Beyond Iron: the roles of CD71 in the pathophysiology of cancer-a comprehensive review[J]. J Clin Med, 2025, 14(23): 8265.

24 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell, 2017, 171(2): 273-285.

25 Shen ZN, Zhao L, Yoo SA, et al. Emodin induces ferroptosis in colorectal cancer through NCOA4-mediated ferritinophagy and NF-κb pathway inactivation[J]. Apoptosis, 2024, 29(9-10): 1810-1823.

26 Cheng JH, Yang XX, Zhao W. REV1-targeting inhibitor JH-RE-06 induces ferroptosis via NCOA4-mediated ferritinophagy in colorectal cancer cells[J]. Oncol Rep, 2025, 54(6): 159.

27 Yuan H, Li XM, Zhang XY, et al. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 478(3): 1338-1343.

28 Zeng KX, Li WH, Wang Y, et al. Inhibition of CDK1 overcomes oxaliplatin resistance by regulating ACSL4-mediated ferroptosis in colorectal cancer[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(25): e2301088.

29 Chen CC, Yang YB, Guo YG, et al. CYP1B1 inhibits ferroptosis and induces anti-PD-1 resistance by degrading ACSL4 in colorectal cancer[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(4): 271.

30 Dai GL, Wang D, Ma ST, et al. ACSL4 promotes colorectal cancer and is a potential therapeutic target of emodin[J]. Phytomedicine, 2022, 102: 154149.

31 Yang H, Sun WS, Bi T, et al. ZNF8-miR-552-5p axis modulates ACSL4-mediated ferroptosis in hepatocellular carcinoma[J]. DNA Cell Biol, 2023, 42(6): 336-347.

32 Im J, Nam SK, Lee HS. MicroRNA-552 expression in colorectal cancer and its clinicopathological significance[J]. J Pathol Transl Med, 2021, 55(2): 125-131.

33 Ma CY, Chen RX, Wang HX, et al. Actinidia chinensis planch root extracts trigger ferroptosis in colorectal cancer via the p53/SLC7A11/GPX4 axis[J]. Front Pharmacol, 2026, 17: 1724983.

34 Ou Y, Wang SJ, Li DW, et al. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(44): E6806-E6812.

35 李智育, 王松玲, 张雯, 等. 基于转录组学和细胞实验验证探究药根碱对结直肠癌细胞SAT1介导的铁死亡的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(1): 153-162. [Li ZY, Wang SL, Zhang W, et al. Transcriptomics and cell experiments reveal regulatory effect of jatrorrhizine on SAT1-mediated ferroptosis in colorectal cancer cell[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2026, 51(1): 153-162.]

36 Tong J, Han T, Deng J, et al. p53 and fatty acids collaborate to trigger ferroptosis via the FBXO2-FABP5 axis in colorectal cancer[J]. Redox Biol, 2026, 90: 104043.

37 Jiang L, Kon N, Li TY, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression[J]. Nature, 2015, 520(7545): 57-62.

38 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.

39 Huang CZ, Wang MJ, Wang JJ, et al. Suppression MGP inhibits tumor proliferation and reverses oxaliplatin resistance in colorectal cancer[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 189: 114390.

40 Gao W, Huang Z, Duan JF, et al. Elesclomol induces copper-dependent ferroptosis in colorectal cancer cells via degradation of ATP7A[J]. Mol Oncol, 2021, 15(12): 3527-3544.

41 O'Connell E, Reynolds IS, Salvucci S, et al. Mucinous and non-mucinous colorectal cancers show differential expression of chemotherapy metabolism and resistance genes[J]. Pharmacogenomics J, 2021, 21(4): 510-519.

42 Martinez-Balibrea E, Martínez-Cardús A, Musulén E, et al. Increased levels of copper efflux transporter ATP7B are associated with poor outcome in colorectal cancer patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy[J]. Int J Cancer, 2009, 124(12): 2905-2910.

43 Yang WC, Wang YX, Huang YZ. 4-octyl itaconate inhibits aerobic glycolysis by targeting GAPDH to promote cuproptosis in colorectal cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 159: 114301.

44 Wang YH, Pei P, Yang K, et al. Copper in colorectal cancer: from copper-related mechanisms to clinical cancer therapies[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(6): e1724.

45 Zhao RY, Wang XY, Wang JQ, et al. Rewiring metal-dependent cell death to unlock immunotherapy in colorectal cancer[J]. Nano Lett, 2026, 26(14): 4755-4765.

46 Wang C, Guo JJ, Zhang Y, et al. Cuproptosis-related gene FDX1 suppresses the growth and progression of colorectal cancer by retarding EMT progress[J]. Biochem Genet, 2025, 63(1): 775-788.

47 Tao XY, Wang HR, Wang Q, et al. Marine natural product chagosendine C induces cuproptosis in colorectal cancer cells by targeting FDX1[J]. J Am Chem Soc, 2025, 147(41): 37089-37103.

48 Ekmekciu I, Zucha DM, Christmann J, et al. Exploring the molecular profile of localized colon cancer: insights from the AIO colopredict plus registry[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1434791.

49 Suwara J, Hartman ML. Balancing between cuproplasia and copper-dependent cell death: molecular basis and clinical implications of ATOX1 in cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2025, 44(1): 222.

50 Tsymbal S, Refeld A, Zatsepin V, et al. The p53 protein is a suppressor of ATOX1 copper chaperon in tumor cells under genotoxic effects[J]. PLoS One, 2023, 18(12): e0295944.

51 Liao Q, Deng J, Tong J, et al. p53 induces circFRMD4A to suppress cancer development through glycolytic reprogramming and cuproptosis[J]. Mol Cell, 2025, 85(1): 132-149.e7.

52 Li HJ, Li YC, Yu YH, et al. GSH exhaustion via inhibition of xCT-GSH-GPX4 pathway synergistically enhanced DSF/Cu-induced cuproptosis in myelodysplastic syndromes[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 222: 130-148.

53 Wang SH, Zhu L, Wang YB, et al. ILF3 promotes colorectal cancer cell resistance to ferroptosis by enhancing cysteine uptake and GSH synthesis via stabilizing SLC3A2 mRNA[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 549.

54 Jiang J, Ye FZ, Wang JY, et al. Targeting SLC7A11 sensitizes colorectal cancer cells to elesclomol-Cu-induced cuproptosis via the GSH-GPX4 axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2026, 799: 153177.

55 Bai CS, Hua JL, Meng DH, et al. Glutaminase-1 mediated glutaminolysis to glutathione synthesis maintains redox homeostasis and modulates ferroptosis sensitivity in cancer cells[J]. Cell Prolif, 2025, 58(11): e70036.

56 Luan MH, Zhu WS, Feng ZT, et al. MTF1 attenuates ferroptosis and cuproptosis synergistic potentiation in gastric cancer[J]. Cell Death Differ, 2026, 33(6): 1103-1119.

57 Ma J, Zheng LY, Fang SJ, et al. Triptonide stabilizes BIM to enhance oxaliplatin-induced ferroptosis and apoptosis in colorectal cancer[J]. Transl Oncol, 2025, 60: 102491.

58 Song CH, Choi Y, Kim NY, et al. Sex-specific molecular markers NRF2 and PD-L1 in colon carcinogenesis: implications for right-sided colon cancer[J]. Cancer Res Treat, 2025, 57(4): 1090-1103.

59 Liu SL, Wu JH, Huang H, et al. Effects of solamargine in hepatic metastasis of colorectal cancer: induction of ferroptosis and elimination of cancer stem cells[J]. Chin Med, 2025, 20(1): 110.

60 Eguchi K, Yao T, Konomoto T, et al. Discordance of p53 mutations of synchronous colorectal carcinomas[J]. Mod Pathol, 2000, 13(2): 131-139.

61 Umans RA, Martin J, Harrigan ME, et al. Transcriptional regulation of amino acid transport in glioblastoma multiforme[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(24): 6169.

62 Lu JA, He R, Liu Y, et al. Exploiting cell death and tumor immunity in cancer therapy: challenges and future directions[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12: 1416115.

63 Li JH, Zhang G, Sun Z, et al. Immunogenic cuproptosis in cancer immunotherapy via an in situ cuproptosis-inducing system[J]. Biomaterials, 2025, 319: 123201.

64 Ruan YH, Zhuang HL, Zeng XM, et al. Engineered microbial nanohybrids for tumor-mediated NIR II photothermal enhanced ferroptosis/cuproptosis and immunotherapy[J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(4): e2302537.

65 Wang ZY, Di YQ, Ye LL, et al. NANS suppresses NF-κB signaling to promote ferroptosis by perturbing iron homeostasis[J]. Cell Rep, 2025, 44(5): 115701.

66 Chen YC, Wang YJ, Zhang RT, et al. In situ transformable fibrillar clusters disrupt intracellular copper metabolic homeostasis by comprehensive blockage of cuprous ions efflux[J]. Small, 2025, 21(1): e2406802.

67 Rah B, Shafarin J, Karim A, et al. Iron overloading potentiates the antitumor activity of 5-fluorouracil by promoting apoptosis and ferroptosis in colorectal cancer cells[J]. Cell Biochem Biophys, 2024, 82(4): 3763-3780.

68 Xie YC, Kang R, Klionsky DJ, et al. GPX4 in cell death, autophagy, and disease[J]. Autophagy, 2023, 19(10): 2621-2638.

69 Xiang Y, Zheng JY, Zhao XL, et al. Sodium butyrate enhances sorafenib-induced ferroptosis and immunogenic cell death by modulating IRF2-Oasl2-cGAS pathway in colorectal cancer[J]. Mater Today Bio, 2025, 35: 102498.

70 暴启颖. NDUFS2通过铁死亡调控人结直肠癌细胞HCT116对索拉非尼的敏感性[D]. 长春: 吉林大学, 2025. [Bao QY. NDUFS2 regulates the sensitivity of human colorectal cancer cell HCT116 to sorafenib via ferroptosis[D]. Changchun: Jilin University, 2025.]

71 Wang L, Wang J, Chen L. TIMP1 represses sorafenib-triggered ferroptosis in colorectal cancer cells by activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2023, 45(4): 419-425.

72 Dai X, Ding WJ, He YS, et al. Refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer with ERBB2/ERBB3 mutation may be preferred population for regorafenib plus PD-1 inhibitor therapy: a real-world study[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1227644.

73 Huang J, Yang MJ, Zhou XY, et al. DDTC-Cu(I) Nano-MOF induces ferroptosis by targeting SLC7A11/GPX4 signal in colorectal cancer[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2025, 11(7): 4468-4480.

74 Xue XN, Zhang ZB, Zhang QY, et al. Copper/iron-based intelligent nanoparticles self-amplify apoptosis/ferroptosis/cuproptosis in colorectal cancer[J]. Mater Today Bio, 2026, 36: 102732.

收稿日期：2026 年 05 月 07 日 修回日期：2026 年 06 月 29 日
本文编辑：杨室淞 曹 越

引用本文：王乐, 胡海清. 铁死亡和铜死亡在结直肠癌中的作用机制及研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(8): 935-943. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202605016.
Wang L, Hu HQ. Mechanisms and research progress of ferroptosis and cuproptosis in colorectal cancer[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2026, 36(8): 935-943. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202605016.