

本文引用: 张雅浏, 敖经盛, 张晓东. 铜死亡机制及其在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(10): 890-898. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.10.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-10-0890-09

铜死亡机制及其在动脉粥样硬化中的研究进展

张雅浏¹, 敖经盛², 张晓东¹

1. 南华大学衡阳医学院生物化学与分子生物学研究所, 湖南省衡阳市 421001; 2. 武汉大学人民医院放疗科, 湖北省武汉市 430072

[摘要] 铜是人体内必需的微量元素, 在线粒体呼吸、抗氧化反应、生物大分子合成等多种生理过程中发挥着至关重要的作用。在细胞内, 铜的含量受到严格调节, 因为铜缺乏和铜过量都是有害的, 并可能导致各种疾病的发生。铜死亡是一种新近报道的由过量铜引起的新型细胞死亡形式。胞内铜的作用会刺激线粒体相关蛋白的硫辛酰化并导致其聚集, 进而引发铁硫蛋白的降解和蛋白毒性反应, 最终造成细胞死亡。随着铜诱导细胞死亡概念的出现, 研究人员开始关注铜在动脉粥样硬化(As)中的潜在作用。本文综述了铜代谢和铜死亡的调节机制, 总结了铜过量与As之间联系的现有研究, 并对铜死亡影响As发展的机制进行讨论, 旨在从铜死亡的角度为As的防治提供新的策略。

[关键词] 铜死亡; 动脉粥样硬化; 铜代谢

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

The Mechanism of Cuproptosis and Its Advancements in Atherosclerosis Research

ZHANG Yaliu¹, AO Jingsheng², ZHANG Xiaodong¹

1. Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Wubei 430072, China

[ABSTRACT] Copper, an essential trace element in the human body, is pivotal in numerous physiological functions, including mitochondrial respiration, antioxidant reactions, and the synthesis of biological macromolecules. The cellular copper content is tightly regulated, as both copper deficiency and copper overload can be detrimental and lead to the onset of various diseases. Recently, a novel form of cell death known as Cuproptosis has been identified, which is triggered by an excess of copper. Excessive intracellular copper promotes the degradation of Fe-S cluster proteins and protein toxicity by stimulating the sulfur-acylation aggregation process of mitochondria-related proteins, ultimately resulting in cell death. With the emergence of the concept of copper-induced cell death, researchers have shifted their focus towards understanding the potential role of copper in atherosclerosis. This review delves into the regulatory mechanisms of copper metabolism and cuproptosis, encapsulates current research connecting an abundance of copper to atherosclerosis, and examines how cuproptosis influences atherosclerosis progression, with the goal of devising novel approaches for atherosclerosis prevention and management through cuproptosis.

[KEY WORDS] cuproptosis; atherosclerosis; copper metabolism

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性病理改变, 其显著特点是脂质、炎性细胞和细胞外基质在动脉壁上的累积, 从而引发As斑块的

形成^[1]。这些斑块有可能导致严重的临床后果: 比如由于斑块表面内皮细胞受损及血流动力学改变等引起内膜损伤, 并最终发展为血栓导致急性心

[收稿日期] 2024-06-17

[修回日期] 2024-07-12

[基金项目] 南华大学2022年研究生科研创新项目(223YXC024)

[作者简介] 张雅浏, 硕士研究生, 研究方向为蛋白质修饰与疾病, E-mail: lyzon1034109@126.com。通信作者张晓东, 博士, 教授, 研究方向为蛋白质修饰与疾病, E-mail: zhangxd@usc.edu.cn。

肌梗死和中风。因此预防或减少动脉粥样硬化性心血管事件已成为医学界关注的焦点。As 的产生与遗传、环境以及代谢因子有关^[2-3]。

铜是一种在线粒体呼吸、抗氧化防护以及神经递质生成过程中不可或缺的微量元素^[4-5]。体内铜含量在一定范围内与机体免疫功能密切相关。铜元素在体内的平衡状态受到了严格的调控。在正常生理情况下,体内铜含量维持在一个相对稳定的水平。铜元素的过多或不足可能会引发病理性变化,进而对人体健康造成不良影响。近年来研究表明,在机体内存在着大量氧化还原体系,其中铜代谢异常可引起一系列疾病。铜死亡是一种近期报道的由过量的铜离子诱发的细胞死亡模式^[6]。铜以氧化态(Cu^{2+})或还原态(Cu^+)存在于多种组织细胞中,包括巨噬细胞、淋巴细胞、单核吞噬细胞等。这种由铜引发的程序性细胞死亡模式与细胞凋亡、铁死亡及细胞坏死等程序性细胞死亡模式存在显著的不同。铜在生物体内以不同的机制介导细胞死亡,其中主要涉及到氧化损伤以及氧自由基等因素的参与。细胞中过量的铜可以直接与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)中的酰化蛋白质结合,导致这些蛋白质异常聚集,并随后导致呼吸链复合物铁硫蛋白丢失。这种特殊的情况会因蛋白质毒性而引发应激反应,最终导致细胞死亡。研究表明,铜在心血管系统尤其在心脏中起重要作用。铜死亡可能会导致细胞的死亡和线粒体功能的损害,从而加速 As 的进程^[7-10]。

本文对铜死亡的调控机制进行了简要描述,并对目前的研究成果中关于铜过量与 As 的关联进行了总结。此外,本文还探讨了铜死亡对 As 进展的作用机制,目的是从铜死亡的视角为 As 的预防和治疗提供创新策略。

1 铜代谢相关分子和铜死亡调控机制

1.1 铜代谢相关分子和机制

铜是人体各种生理过程中必需的微量元素,对生理功能起着重要的调控作用。铜存在两种离子状态,分别是 Cu^+ 和 Cu^{2+} ,这两种形态的铜都通过酶促反应在细胞生理功能中发挥作用^[11]。如图 1 所示,在进入细胞前, Cu^{2+} 被金属还原酶如前列腺六跨膜上皮抗原(six transmembrane epithelial antigen of prostate, STEAP)吸附在细胞表面,还原为 Cu^+ 。铜

的摄取由铜转运蛋白 1(copper transporter 1, CTR1)介导,在肠上皮细胞膜上形成同源三聚体,实现对 Cu^+ 的特异性吸收^[12]。铜进入血液系统后,结合血浆蛋白质如铜蓝蛋白、白蛋白和反式铜蛋白等,从而被传输至身体的各个组织和器官^[13-14],其中肝细胞是主要的贮存地^[15]。

铜元素借助各类蛋白质媒介,被运送至细胞内部的多处特定目标。其一,细胞色素 c 氧化酶铜伴侣蛋白 17(cytochrome c oxidase copper chaperone COX17, COX-17)负责将 Cu^+ 输送至包括细胞色素 c 氧化酶合成物蛋白 1(synthesis of cytochrome c oxidase 1, SCO1)、SCO2 和 COX-11 在内的次级铜含蛋白,之后进一步传递到 SCO 的 I 和 II 亚基,在此过程中激活呼吸链的酶活性^[16]。其二,超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白(copper chaperone for superoxide dismutase, CCS)可将 Cu^+ 转移到超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)中,具有抗氧化应激作用^[17-18]。其三,抗氧化剂 1 铜伴侣蛋白(antioxidant 1 copper chaperone, ATOX1)可将 Cu^+ 运输至细胞核,与转录因子结合驱动基因表达。另外, ATOX1 将 Cu^+ 从反面高尔基网(trans-Golgi network, TGN)转移到铜转运 ATP 酶(包括 ATP7A 和 ATP7B)^[19-20]。ATP7A 和 ATP7B 在人体内以组织特异性的方式进行表达。ATP7A 普遍分布于肝脏外的众多组织和器官,而 ATP7B 主要在肝脏中执行功能^[20]。当 Cu^+ 浓度处于正常生理水平时,铜转运 ATP 酶蛋白质被准确地分配到 TGN 区域,其功能是将细胞质的 Cu^+ 输送进入 TGN 的管道内部^[21]。当细胞内 Cu^+ 的浓度超出一定限度时,作为应对机制,铜转运 ATP 酶会与细胞膜紧密结合,通过其运能作用将 Cu^+ 转移出细胞外。当铜水平恢复到正常生理范围时,这些转运酶会被循环回 TGN 区^[22]。表 1 总结了铜代谢过程中的主要调控因子。

铜元素在生物体的细胞中扮演着至关重要的角色,参与众多生理过程。其中, Cu^{2+} 在细胞外对生长因子与细胞膜上受体的相互作用起到调控作用。当 Cu^{2+} 抵达细胞膜时,它们会被金属还原酶转化成 Cu^+ 。 Cu^+ 能对蛋白质的结构或其磷酸化状态造成改变,同时对生长因子受体的激活状态带来影响。 Cu^+ 在细胞质内扮演着维持细胞器氧化还原平衡的关键角色,并直接影响激酶的活性,这是通过调控磷酸酶的结构实现的。 Cu^+ 在细胞核内通过与转录因子相互作用,从而调控基因的表达及后续蛋白合成过程。

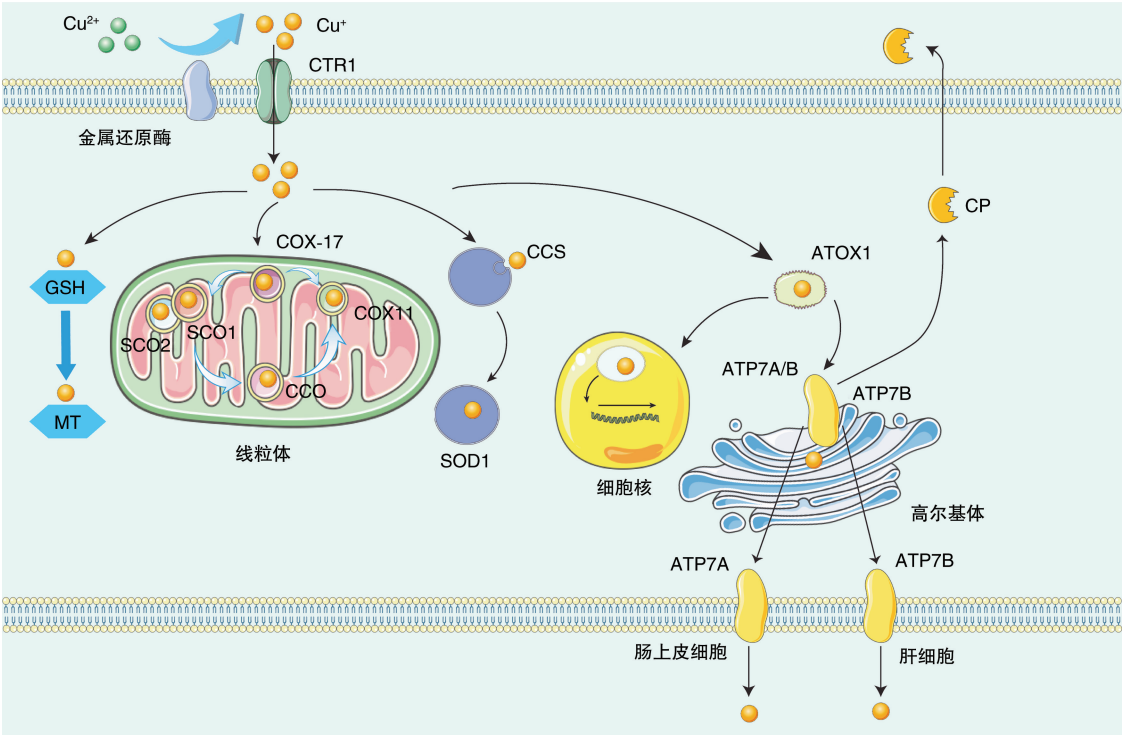


图 1. 细胞水平的铜代谢

Figure 1. Copper metabolism at the cellular level

表 1. 铜代谢的主要调控蛋白

Table 1. The principal regulatory proteins of copper metabolism

蛋白名称	缩写	功能	引文
前列腺六跨膜上皮抗原	STEAP	金属还原酶,将 Cu^{2+} 吸附到细胞表面并还原为 Cu^{+}	[23]
铜转运蛋白 1	CTR1	细胞跨膜摄取 Cu^{+} 的载体	[24]
细胞色素 c 氧化酶铜伴侣蛋白 17	COX-17	结合并运输 Cu^{+} 至线粒体内膜	[25]
细胞色素 C 氧化酶合成物蛋白 1/细胞色素 C 氧化酶合成物蛋白 2	SCO1/SCO2	铜转运蛋白,参与组装成哺乳动物的 SCO	[26]
超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白	CCS	铜伴侣蛋白,结合并运输 Cu^{+} ,参与目的蛋白装配	[18]
超氧化物歧化酶 1	SOD1	抗氧化应激酶,维持 ROS 的内稳态	[18]
抗氧化剂 1 铜伴侣蛋白	ATOX1	Cu^{+} 的转运和浓度调节	[27]
铜转运蛋白 α 链/铜转运蛋白 β 链	ATP7A/ATP7B	跨膜铜转运蛋白	[20]

1.2 铜死亡理论的建立与发展

铜诱导细胞死亡的发现可以追溯到 20 世纪 80 年代初^[28]。研究表明,铜水平升高可促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成,从而引发氧化应激和 DNA 损伤,并最终导致细胞死亡^[29]。这一系列的科学发现导致了对铜引发细胞死亡的分子机制以及其可能对人类健康产生的影响的进一步探究。相互矛盾的研究结果表明,除了 ROS 积累外,过量的铜还可能通过凋亡或 caspase 非依赖性细胞死亡诱导细胞死亡^[30-31]。同时,人们逐渐认识到

了铜与其他因素如氧化胁迫和肿瘤之间的关系,这也正是我们关注铜诱导细胞死亡这一问题的原因所在。

在 2022 年 3 月, Tsvetkov 等^[6]发表了一项突破性的研究结果,揭示了铜诱导的细胞死亡机制,这一机制被命名为铜死亡 (cuprotoxicity)。这是一种独特的细胞死亡形式,由过量的铜离子引发。Tsvetkov 等人发现,用铜离子载体埃司克洛莫尔处理可诱导细胞死亡,只有铜螯合剂可以拯救细胞免于埃司克洛莫尔诱导的细胞死亡,任何能够抑制细胞凋亡、

坏死性坏死、氧化应激、ROS 诱导的细胞死亡或铁死亡的抑制剂都无法挽救。这些发现表明,铜死亡不同于其他已知的细胞死亡方式,拥有独特的机制和信号通路。铜的过程受到线粒体呼吸的调节。研究表明,与依赖糖酵解的细胞相比,依赖线粒体呼吸的细胞对铜离子载体的敏感性高近 1 000 倍^[6],线粒体呼吸作用在铜死亡的过程中起到了关键作用,揭示了铜死亡与 TCA 之间的密切关系。在铜还原过程中,细胞内的铜与 TCA 的酯化组分结

合,导致铜结合的酯化线粒体蛋白聚集,从而破坏 TCA,进而干扰细胞能量产生。上游调控因子铁氧还蛋白 1 (ferredoxin 1, FDX1) 和硫辛酸合酶 (lipoic acid synthase, LIAS) 在这一过程中发挥了至关重要的作用。这些蛋白质的聚集以及随后的铁硫蛋白的减少是各种细胞过程的必要辅助因子,包括电子传递和酶促反应^[32],可促进蛋白质毒性应激并最终引起细胞死亡(图 2)。

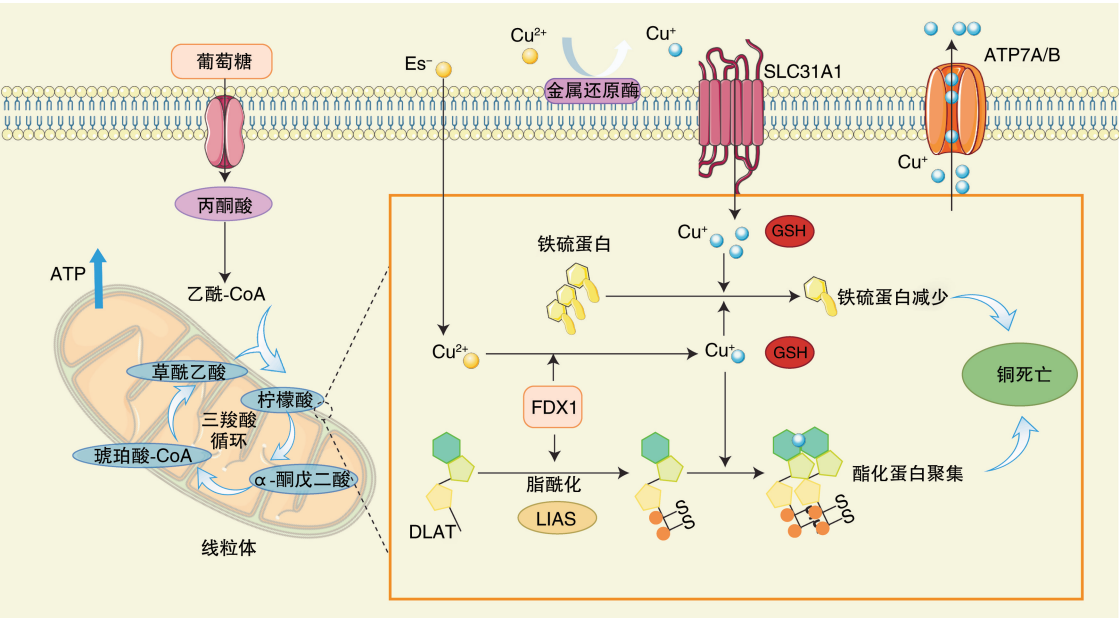


图 2. 铜死亡分子机制示意图

Figure 2. Schematic diagram of the molecular mechanism of cuproptosis

2 铜代谢失调与 As 相关的研究

As 是一种慢性炎症性病理变化,其核心特征为动脉壁上斑块形成,导致动脉狭窄和硬化^[33]。这一病理过程可能引发冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD)、中风和外周动脉疾病^[34-36]。近年来,大量研究揭示了铜水平升高与心血管疾病发生之间的显著相关性^[37-39]。

在观察全身动脉硬化的过程中,颈动脉可视为一个“窗口”。具体来说,颈动脉内膜中层厚度 (carotid intima-media thickness, CMT) 是评估颈动脉早期 As 有效指标。芬兰东部的一项流行病学调查发现,血清铜浓度高的男性在两年后其颈动脉内膜中层最大厚度平均增幅较大。该研究进一步指出,血清铜水平升高与所有心血管疾病 (尤其是冠心病) 死亡风险增加显著相关,高血清铜水平可使急

性心肌梗死风险增加 3.5 至 4.0 倍^[37]。在中国河北省进行的一项研究中,研究人员对体检者的 CMT 与血清铜水平之间的相关性进行了探究。结果显示,在 CMT 增厚的人群中,血清铜水平同样升高,且血清铜水平与 CMT 之间存在正相关关系,这表明血清铜水平是 CMT 的一个危险因素。这些研究结果一致表明,血清铜水平与 As 的发展密切相关,为预防和治疗心血管疾病提供了新的研究方向^[38]。

尽管存在上述关联,但关于膳食铜和心血管疾病的关系仍存在争议。一些大型前瞻性队列研究显示,膳食铜摄入量与男女心血管疾病死亡率呈正相关,较高的铜摄入量会提高患中风或其他心血管疾病的几率^[40-41]。然而,这些关联可能受到种族、性别、潜在合并症及其测量方法的影响。因此,针对降低心血管疾病风险的最佳膳食铜摄入量仍存在不确定性。有多项研究更直观地表明,血浆铜含

量与心血管疾病的关联。血浆铜含量与亚临床颈动脉斑块形成呈正相关,铜过量是颈动脉粥样硬化斑块形成的一个新的危险因素^[39],高血浆铜水平人群首次缺血性中风的风险更高^[42]。

当前已有大量研究表明铜水平升高与心血管疾病之间存在显著的相关性,但铜离子在体内的含

量与心血管疾病风险之间的精确机制仍未得到充分阐明。由于各研究采用的样本与方法存在差异,导致部分研究结论不一致甚至出现相互矛盾的情况^[43]。因此,铜与心血管疾病风险之间的确切生物学机制尚需进一步深入研究。

表 2. 铜过量增加 As 风险的相关研究

Table 2. Studies of copper excess increasing the risk of atherosclerosis

时间	国家或地区	研究样本与方法	结论	参考文献
1991	芬兰东部	126 名年龄分别为 42 岁、48 岁、54 岁和 60 岁的男性;血清铜含量	血清铜浓度高的男性两年后最大 CIMT 的平均增幅更大,血清铜水平升高与所有心血管疾病(尤其是冠心病)死亡风险增加显著相关	[37]
2015	中国河北	健康体检者 1 031 人;血清铜含量	CIMT 增厚人群,血清铜的水平升高,且血清铜钙水平与 CIMT 呈正相关,是 CIMT 的危险因素	[38]
2018	日本	58 646 名年龄在 40 ~ 79 岁之间的健康日本男性和女性;自我管理食物频率调查表	较高的膳食铜摄入量与中风、其他心血管疾病和总心血管疾病死亡率升高相关	[40]
2023	中国	47 931 名年龄在 35 ~ 70 岁的个体;半定量食物频率问卷	过量的膳食铜摄入与中国成年人死亡和心血管疾病的高风险相关	[41]
2024	中国重庆	2 126 名心血管门诊参与者;血浆铜含量	血浆铜水平与亚临床颈动脉斑块呈正相关,铜过量是颈动脉粥样硬化斑块的一个新的危险因素	[39]
2021	中国山东	1 255 例首次中风病例和 1 255 例对照;血浆铜含量	高血浆铜水平人群首次缺血性中风的风险更高	[42]

3 铜死亡导致 As 的可能机制

铜死亡或铜稳态失调影响 As 发展的机制尚不完全清楚。一些潜在的机制包括氧化应激,线粒体功能障碍,影响血管调节因子和脂质代谢。

3.1 氧化应激

当细胞的氧化稳态被扰乱时,会导致氧化应激的产生,从而导致细胞损伤^[44]。氧化应激是 As 发生和发展的主要危险因素,通常涉及 ROS 的过量产生和抗氧化防御的失衡^[45-46]。铜是一种氧化活性金属,铜水平的变化可以促进 ROS 的产生,从而促进氧化应激^[47-48]。Fenton 反应是最重要的金属介导反应之一^[49]。铜离子在氧化态(Cu^{2+})和还原态(Cu^{+})之间不断循环,生成羟基自由基^[50]。羟基自由基会分别与 DNA 和脂质发生反应,导致 DNA 损伤和脂质过氧化物的产生^[51-52]。

另一方面,有报道指出过高的铜水平会降低大鼠血浆、肝脏和脑组织中 SOD 活性和谷胱甘肽(glutathione , GSH)浓度^[53-54]。SOD 是细胞抗氧化剂中最重要的酶之一,而 GSH 是一种重要的抗氧化剂,

这些发现表明,铜超载会导致一些组织的抗氧化防御系统受损。类似的,过量铜的摄入增加了鸡肝脏中丙二醛和脂质过氧化($\text{lipid peroxidation}$, LPO)的产生,同时降低了 GSH 含量和谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基($\text{glutamate-cysteine ligase catalytic subunit}$, Gclc)活性^[55]。

综上,氧化应激是铜过量后导致动脉硬化发展的关键机制之一。

3.2 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍是铜诱导细胞死亡的核心,其作用效果包括线粒体膜氧化损伤和 TCA 中酶的功能受损^[7]。线粒体功能障碍可导致 ROS 的产生增加,ROS 可介导线粒体 DNA(mtDNA)的功能障碍、氧化型低密度脂蛋白($\text{oxidized low density lipoprotein}$, ox-LDL)在血管壁的积累和动脉壁上脂质斑块的形成^[56]。另外,铜过量可能引发线粒体通透性过渡孔的打开,释放促凋亡因子,最终引发细胞死亡^[57]。线粒体功能障碍与 As 的发生和发展有关^[58-59]。线粒体功能受损会促进脂质积累、氧化应激、炎症反应和血管平滑肌细胞增殖,所有这些都

有助于斑块的形成和不稳定^[60-61]。因此,铜死亡引发线粒体功能障碍在 As 的发病机制中起着重要作用。

3.3 影响血管调节因子

过量的铜会破坏一氧化氮(nitric oxide, NO)的生成和降解之间的平衡,NO 是血管张力和内皮功能的关键调节因子^[62]。铜过量会上调诱生型 NO 合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达,导致 NO 和过氧亚硝酸盐过量,过氧亚硝酸盐是一种强效氧化剂,可导致进一步的氧化损伤^[63]。多项研究表明,过量的铜会对内皮细胞造成显著损伤^[64-65]。缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor 1, HIF-1)是调节血管生成的主要转录因子^[66]。HIF-1 的功能在多个方面都受到铜的调控,包括 HIF-1 α 的稳定性、转录复合物的形成以及与靶基因低氧反应元件(hypoxia response element, HRE)序列的结合^[66]。HIF-1 与 HRE 的相互作用启动血管生成基因如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 CL2 相互作用蛋白 3(BCL2 interacting protein 3, BNIP3)的铜依赖性表达^[67-68]。有报道指出赖氨酸氧化酶(lysyl oxidase, LOX)明显影响心血管功能^[68]。CTR1/ATOX1/ATP7A/Rac 家族小 GTPase1 途径在 Cu⁺ 运输过程中促进 pro-LOX 向 LOX 的转化^[69]。LOX 及其同类 LOX 样蛋白促进弹性蛋白和基质胶原的交联。铜的缺乏会导致 LOX 的数量和活性减少,从而引起胶原纤维和弹性纤维的降解,严重时可能导致血管内膜破裂^[70]。这些研究表明,铜稳态失调会影响血管调节因子进而影响动脉硬化发展。

3.4 脂质代谢紊乱

过量的铜通过影响 ox-LDL 的产生,在 As 中起核心作用^[71]。具体来说,铜参与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)颗粒的氧化,铜水平的改变可能影响 LDL 颗粒对氧化的敏感性。过量的铜会增加 LDL 颗粒的氧化并触发 ox-LDL 的产生,从而促进 As 的发展^[72]。

除了对 ox-LDL 的影响外,铜还参与多种形式的脂质代谢,包括脂肪酸和胆固醇的合成以及脂蛋白代谢。铜水平的改变可能与脂质和脂蛋白浓度的变化有关。例如,通过 20 岁及以上人群的健康与营养调查分析显示,血清铜浓度与血清总胆固醇和高密度脂蛋白浓度升高呈正相关,并与高血清总胆固醇和高密度脂蛋白血脂异常的风险增加呈正相关^[73]。在另一项研究中,经血管造影确诊的冠心病

患者,血清铜水平与空腹血清甘油三酯浓度呈正相关^[74]。动物实验的证据也证实过量铜在脂质代谢中的作用。过量的铜摄入后,猪心肌细胞的脂质和氨基酸代谢紊乱,血清中肌酐激酶、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和天冬氨酸转氨酶显著升高。甘油磷脂代谢、叶酸碳库、脂肪酸延伸和脂肪酸降解的代谢途径发生了明显变化,并导致心肌损伤^[75]。水源性铜过量后斑马鱼肝脏中铜含量升高,参与脂肪酸生物合成、脂肪酸延伸、脂肪酸去饱和及甘油酯生物合成的脂肪生成过程的基因被上调。机制研究显示铜过量导致肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α)和固醇调节元件结合蛋白 1(sterol-regulator element-binding protein 1, SREBP-1)信号通路的 mRNA 水平升高,然后通过调控在转录水平上参与脂肪生成和脂质储存的基因介导甘油三酸酯的合成和积累^[76]。在另一项对草鱼的研究显示,水中铜含量增加会导致草鱼肝脏脂质积累和甘油三酯含量增加,以及脂肪生成酶的活性上调。过量的铜抑制细胞外因子/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路,阻断 β -catenin 在细胞核内的积累,抑制 sirt1 mRNA 和 sirt1 蛋白表达,上调 β -catenin 乙酰化,增加脂肪生成和脂质沉积。

这些发现表明,过量的铜会导致机体内脂质代谢紊乱,从而促进 As 的发展^[77]。

4 总结与展望

铜在 As 中扮演多重角色,涉及复杂的机体代谢过程。铜过量通过诱导氧化应激和线粒体功能障碍、影响血管调节因子和脂质代谢紊乱从而促进 As。需要进一步的研究来阐明这些因素之间的相互作用及其在 As 病变发展中的作用。铜诱导的细胞死亡和随后出现的铜死亡概念,拓展了我们对铜在 As 中的作用的认知。铜死亡和相关线粒体功能障碍在 As 中的影响凸显了对这些潜在分子机制进行深入探究的必要性。此外,铜死亡特异性生物标志物的缺乏是阻碍其临床应用进一步发展的重要障碍。因此,为了未来能够将铜死亡应用于 As 的临床诊断与治疗,目前亟需更多研究支持。

[参考文献]

- [1] FAN J, WATANABE T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. Pathol Int, 2022, 72(3): 151-160.
- [2] FALK E. Pathogenesis of atherosclerosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(8 Suppl): C7-C12.

- [3] 张瑜, 涂均楚, 李玉洁, 等. 动脉粥样硬化危险因素衰老、肥胖、生物钟紊乱与核糖体新生的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(11): 921-928.
ZHANG Y, TU J C, LI Y J, et al. Research progress of atherosclerosis risk factors like aging, obesity, circadian clock disorders and ribosome biogenesis[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(11): 921-928.
- [4] FESTA R A, THIELE D J. Copper: an essential metal in biology[J]. Curr Biol, 2011, 21(21): R877-R883.
- [5] KIM B E, NEVITT T, THIELE D J. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(3): 176-185.
- [6] 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.
- [7] TANG D, CHEN X, KROEMER G. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death[J]. Cell Res, 2022, 32(5): 417-418.
- [8] WANG D, TIAN Z, ZHANG P, et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114830.
- [9] 朱文俊, 张议月, 罗秀菊, 等. 铜及其复合物在心血管疾病中的作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(11): 1731-1738.
ZHU W J, ZHANG Y Y, LUO X J, et al. Role of copper and its complexes in cardiovascular diseases [J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2023, 48(11): 1731-1738.
- [10] 房慧琴, 马晓维, 陈秋, 等. 基于生物信息学探讨与铜死亡相关的早、晚期动脉粥样硬化的差异基因及潜在标志物[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(11): 938-944.
FANG H Q, MA X W, CHEN Q, et al. Study on differential genes and potential biomarkers of early and advanced atherosclerosis related to cuproptosis based on bioinformatics[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(11): 938-944.
- [11] GRUBMAN A, WHITE A R. Copper as a key regulator of cell signalling pathways[J]. Expert Rev Mol Med, 2014, 16: e11.
- [12] GALLER T, LEBRUN V, RAIBAUT L, et al. How trim-erization of CTR1 N-terminal model peptides tunes Cu-binding and redox-chemistry [J]. Chem Commun (Camb), 2020, 56(81): 12194-12197.
- [13] RAMOS D, MAR D, ISHIDA M, et al. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by mam-malian cells[J]. PLoS one, 2016, 11(3): e0149516.
- [14] WEISS K C, LINDER M C. Copper transport in rats in-volving a new plasma protein[J]. Am J Physiol, 1985, 249(1 Pt 1): E77-E88.
- [15] SUTTLE N F. Mineral nutrition of livestock[M]. 5th ed. Wallingford: CABI, 2022.
- [16] NÝVLTOVÁ E, DIETZ J V, SERAVALLI J, et al. Coordination of metal center biogenesis in human cytochrome c oxidase[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3615.
- [17] BERTINATO J, L'ABBÉ M R. Copper modulates the deg-radation of copper chaperone for Cu, Zn superoxide dis-mutase by the 26S proteasome [J]. J Biol Chem, 2003, 278(37): 35071-35078.
- [18] MIAO L, ST CLAIR D K. Regulation of superoxide dis-mutase genes: implications in disease [J]. Free Radic Biol Med, 2009, 47(4): 344-356.
- [19] PALMGREN M G, NISSEN P. P-type ATPases [J]. Annu Rev Biophys, 2011, 40: 243-266.
- [20] LA FONTAINE S, ACKLAND M L, MERCER J F. Mam-malian copper-transporting P-type ATPases, ATP7A and ATP7B: emerging roles [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(2): 206-209.
- [21] LUTSENKO S, BARNES N L, BARTEE M Y, et al. Function and regulation of human copper-transporting AT-Pases[J]. Physiol Rev, 2007, 87(3): 1011-1046.
- [22] LA FONTAINE S, MERCER J F. Trafficking of the cop-per-ATPases, ATP7A and ATP7B: role in copper homeo-stasis [J]. Arch Biochem Biophys, 2007, 463(2): 149-167.
- [23] OHGAMI R S, CAMPAGNA D R, MCDONALD A, et al. The steap proteins are metalloredutases [J]. Blood, 2006, 108(4): 1388-1394.
- [24] SHARP P A. Ctr1 and its role in body copper homeostasis [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2003, 35(3): 288-291.
- [25] MAXFIELD A B, HEATON D N, WINGE D R. Cox17 is functional when tethered to the mitochondrial inner mem-brane[J]. J Biol Chem, 2004, 279(7): 5072-5080.
- [26] HORNG Y C, LEARY S C, COBINE P A, et al. Human Sco1 and Sco2 function as copper-binding proteins[J]. J Biol Chem, 2005, 280(40): 34113-34122.
- [27] YANG D, XIAO P, QIU B, et al. Copper chaperone an-tioxidant 1: multiple roles and a potential therapeutic target[J]. J Mol Med (Berl), 2023, 101(5): 527-542.
- [28] HALLIWELL B, GUTTERIDGE J M. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease [J]. Biochem J, 1984, 219(1): 1-14.
- [29] GAETKE L M, CHOW C K. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients[J]. Toxicology, 2003, 189(1/2): 147-163.
- [30] TARDITO S, BASSANETTI I, BIGNARDI C, et al. Cop-per binding agents acting as copper ionophores lead to caspase inhibition and paraptotic cell death in human cancer cells [J]. J Am Chem Soc, 2011, 133(16):

- 6235-6242.
- [31] NAGAI M, VO N H, SHIN OGAWA L, et al. The oncology drug elesclomol selectively transports copper to the mitochondria to induce oxidative stress in cancer cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(10): 2142-2150.
- [32] LILL R, FREIBERT S A. Mechanisms of mitochondrial iron-sulfur protein biogenesis[J]. *Annu Rev biochem*, 2020, 89: 471-499.
- [33] WOLF D, LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 315-327.
- [34] WEBER C, NOELS H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [35] CAMPBIA U, GERHARD-HERMAN M, PIAZZA G, et al. Peripheral artery disease: past, present, and future[J]. *Am J Med*, 2019, 132(10): 1133-1141.
- [36] ENDRES M, MORO M A, NOLTE C H, et al. Immune pathways in etiology, acute phase, and chronic sequelae of ischemic stroke[J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1167-1186.
- [37] SALONEN J T, SALONEN R, SEPPÄNEN K. Interactions of serum copper, selenium, and low density lipoprotein cholesterol in atherogenesis[J]. *BMJ*, 1991, 302(6779): 756-760.
- [38] 康军聪. 体检人群锌、铜、镁、钙元素与颈动脉内膜中层厚度相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- KANG J C. The correlation study between serum trace elements and carotid intima-media thickness in physical examination[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [39] ZHOU D, MAO Q, SUN Y, et al. Association of blood copper with the subclinical carotid atherosclerosis: an observational study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(9): e033474.
- [40] ESHAK E S, ISO H, YAMAGISHI K, et al. Associations between copper and zinc intakes from diet and mortality from cardiovascular disease in a large population-based prospective cohort study[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 56: 126-132.
- [41] LI X, DEGHAN M, TSE L A, et al. Associations of dietary copper intake with cardiovascular disease and mortality: findings from the Chinese perspective urban and rural epidemiology (PURE-China) study[J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 2525.
- [42] HU L, BI C, LIN T. Association between plasma copper levels and first stroke: a community-based nested case-control study[J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(7): 1524-1533.
- [43] YANG S, LI Y, ZHOU L, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in atherosclerosis: metabolism, mechanisms and potential therapeutic strategies[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 25.
- [44] BURTON G J, JAUNIAUX E. Oxidative stress[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25(3): 287-299.
- [45] BATTY M, BENNETT M R, YU E. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3843.
- [46] ZHANG P Y, XU X, LI X C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(20): 3091-3096.
- [47] PEREIRA T C, CAMPOS M M, BOGO M R. Copper toxicology, oxidative stress and inflammation using zebrafish as experimental model[J]. *J Appl Toxicol*, 2016, 36(7): 876-885.
- [48] 谢安娜, 刘国一, 张孙正远, 等. 过渡金属积累与细胞衰老[J]. *生理学报*, 2024, 76(3): 418-428.
- XIE A N, LIU G Y, ZHANG SUN Z Y, et al. Transition metal accumulation and cellular senescence[J]. *Acta Physiol Sin*, 2024, 76(3): 418-428.
- [49] JOMOVA K, VALKO M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease[J]. *Toxicology*, 2011, 83(2/3): 65-87.
- [50] CERVANTES-CERVANTES M P, CALDERÓN-SALINAS J V, ALBORES A. Copper increases the damage to DNA and proteins caused by reactive oxygen species[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2005, 103(3): 229-248.
- [51] VALKO M, MORRIS H, CRONIN M T. Metals, toxicity and oxidative stress[J]. *Curr Med Chem*, 2005, 12(10): 1161-1208.
- [52] VALKO M, JOMOVA K, RHODES C J, et al. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(1): 1-37.
- [53] OZCELIK D, OZARAS R, GUREL Z, et al. Copper-mediated oxidative stress in rat liver[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2003, 96(1/3): 209-215.
- [54] OZCELIK D, UZUN H. Copper intoxication; antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2009, 127(1): 45-52.
- [55] ZHONG G, LI Y, MA F, et al. Copper exposure induced chicken hepatotoxicity: involvement of ferroptosis mediated by lipid peroxidation, ferritinophagy, and inhibition of FSP1-CoQ10 and Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(4): 1711-1721.
- [56] KLUGE M A, FETTERMAN J L, VITA J A. Mitochondria and endothelial function[J]. *Circ Res*, 2013, 112(8): 1171-1188.
- [57] SU R, WANG R, CAO H, et al. High copper levels promotes broiler hepatocyte mitochondrial permeability transi-

- tion in vivo and in vitro[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 144(1/3): 636-646.
- [58] CHISTIakov D A, SHKURAT T P, MELNICHENKO A A, et al. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review[J]. *Ann Med*, 2018, 50(2): 121-127.
- [59] SHEMIAKOVA T, IVANOVA E, GRECHKO A V, et al. Mitochondrial dysfunction and DNA damage in the context of pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(6): 166.
- [60] CICCARELLI G, CONTE S, CIMMINO G, et al. Mitochondrial dysfunction: the hidden player in the pathogenesis of atherosclerosis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1086.
- [61] HUYNH D T N, HEO K S. Role of mitochondrial dynamics and mitophagy of vascular smooth muscle cell proliferation and migration in progression of atherosclerosis [J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(12): 1051-1061.
- [62] FÖRSTERMANN U, MÜNZEL T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace[J]. *Circulation*, 2006, 113(13): 1708-1714.
- [63] PACHER P, BECKMAN J S, LIAUDET L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 315-424.
- [64] STARKEBAUM G, HARLAN J M. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine[J]. *J Clin Invest*, 1986, 77(4): 1370-1376.
- [65] DONG D, WANG B, YIN W, et al. Disturbance of copper homeostasis is a mechanism for homocysteine-induced vascular endothelial cell injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76209.
- [66] XIAO Y, WANG T, SONG X, et al. Copper promotion of myocardial regeneration[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(10): 911-921.
- [67] ZHANG Z, QIU L, LIN C, et al. Copper-dependent and -independent hypoxia-inducible factor-1 regulation of gene expression[J]. *Metallomics*, 2014, 6(10): 1889-1893.
- [68] LIU X, ZHANG W, WU Z, et al. Copper levels affect targeting of hypoxia-inducible factor 1 α to the promoters of hypoxia-regulated genes [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(38): 14669-14677.
- [69] MARTÍNEZ-GONZÁLEZ J, VARONA S, CAÑES L, et al. Emerging roles of lysyl oxidases in the cardiovascular system: new concepts and therapeutic challenges[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 610.
- [70] ASHINO T, SUDHAHAR V, URAO N, et al. Unexpected role of the copper transporter ATP7A in PDGF-induced vascular smooth muscle cell migration[J]. *Circ Res*, 2010, 107(6): 787-799.
- [71] KATTOOR A J, KANURI S H, MEHTA J L. Role of Ox-LDL and LOX-1 in atherogenesis [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(9): 1693-1700.
- [72] ESTERBAUER H, GEBICKI J, PUHL H, et al. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL[J]. *Free Radic Biol Med*, 1992, 13(4): 341-390.
- [73] SONG X, WANG W, LI Z, et al. Association between serum copper and serum lipids in adults [J]. *Ann Nutr Metab*, 2018, 73(4): 282-289.
- [74] KAZEMI-BAJESTANI S M, GHAYOUR-MOBARHAN M, EBRAHIMI M, et al. Serum copper and zinc concentrations are lower in Iranian patients with angiographically defined coronary artery disease than in subjects with a normal angiogram [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2007, 21(1): 22-28.
- [75] LI Q, LIAO J, LEI C, et al. Metabolomics analysis reveals the effect of copper on autophagy in myocardia of pigs[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 213: 112040.
- [76] PAN Y X, ZHUO M Q, LI D D, et al. SREBP-1 and LXR α pathways mediated Cu-induced hepatic lipid metabolism in zebrafish *Danio rerio* [J]. *Chemosphere*, 2019, 215: 370-379.
- [77] XU Y C, XU Y H, ZHAO T, et al. Waterborne Cu exposure increased lipid deposition and lipogenesis by affecting Wnt/ β -catenin pathway and the β -catenin acetylation levels of grass carp *Ctenopharyngodon idella* [J]. *Environ Pollut*, 2020, 263(Pt B): 114420.
- (此文编辑 王颖)