

本文引用: 刘肖肖, 李宏玉, 赵耀伟, 等. 铜死亡与 MIRI 和心力衰竭的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(12): 1082-1088. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.12.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-12-1082-07

铜死亡与 MIRI 和心力衰竭的关系

刘肖肖, 李宏玉, 赵耀伟, 马西元, 董春杨, 唐强

(黑龙江中医药大学, 黑龙江省哈尔滨市 150006)

[摘要] 心肌梗死后及时恢复血液供应对于挽救梗死心肌至关重要。目前为止,最有效的方法是通过冠状动脉介入治疗恢复心肌氧合和冠状动脉血流,然而再灌注也有可能因分子氧的重新引入而引发更大的心脏损伤,需要新的治疗方法来保护心脏免受心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的影响,以改善急性心肌梗死和心力衰竭(HF)患者的临床预后。深入了解 MIRI 的机制和寻找新的治疗手段可以为减轻心肌损伤和提高患者生存率提供关键证据。目前发现铜作为人体内一种微量元素,对 MIRI 具有显著的保护作用。铜可以减少心肌细胞的凋亡,即控制细胞的自我毁灭过程,从而降低心肌损伤的程度。然而,铜离子异常代谢及铜死亡与 MIRI 及 HF 之间的潜在关系仍未得到探索,在本综述中,我们重点关注 MIRI 的潜在治疗策略,了解铜在人体的代谢途径,为心血管疾病(CVD)的治疗提供更多的选择和希望。

[关键词] 铜; 心脏保护; 铜死亡; 心肌缺血再灌注损伤; 心力衰竭

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Cuproptosis in relation to MIRI and heart failure

LIU Xiaoxiao, LI Hongyu, ZHAO Yaowei, MA Xiyuan, DONG Chunyang, TANG Qiang

Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150006, China

[ABSTRACT] Timely restoration of blood supply after myocardial infarction is crucial for saving the infarcted myocardium. So far, the most effective method is to restore myocardial oxygenation and coronary blood flow through coronary interventional therapy. However, reperfusion may also lead to greater heart damage due to the reintroduction of molecular oxygen. New treatments are needed to protect the heart from myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) to improve clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and heart failure (HF). A deeper understanding of the mechanisms of MIRI and the search for new treatments could provide key evidence to mitigate myocardial damage and improve patient survival. At present, it has been found that copper, as a trace element in human body, can have a significant protective effect on MIRI. Copper can reduce apoptosis in cardiomyocytes, that is, control the self-destruction process of cell, so as to reduce the degree of myocardial injury. However, the potential relationship between abnormal copper ion metabolism as well as cuproptosis and MIRI as well as HF has not been explored. In this review, we focus on potential therapeutic strategies for MIRI and understand the metabolic pathways of copper in the human body, so as to provide more options and hope for the treatment of cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] copper; cardioprotection; cuproptosis; myocardial ischemia-reperfusion injury; heart failure

1 铜死亡发生机制

1978年, Chan等^[1]发现了正常成纤维细胞内铜稳态的调节机制,铜浓度升高会导致细胞死亡。铜依赖性形式的细胞死亡主要是由脂质酰化相关

蛋白的聚集, Fe-S簇蛋白的损失以及一系列应激反应引起。2022年 Tsvetkov等^[2]定义了这种由铜离子诱导调节的程序性细胞死亡为铜死亡。与细胞凋亡相似的是,铜死亡的主要形态表现包括线粒体萎缩、细胞膜破裂、内质网损伤和染色质断裂^[3], 这

[收稿日期] 2024-01-07

[修回日期] 2024-04-20

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金重点项目(ZD2019H007)

[作者简介] 刘肖肖, 硕士研究生, 研究方向为神经系统疾病中医康复及临床研究, E-mail: 2225408545@qq.com。通信作者唐强, 医学博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为神经系统疾病中医康复及临床研究, E-mail: tangqiang1963@163.com。

些表现都是细胞在铜死亡过程中经历的变化。

不同的细胞死亡模式有不同的机制,铜诱导的细胞死亡已被证明^[2,4]其机制不同于心肌细胞其他死亡途径。参与铜死亡的关键因子包括:铁氧还蛋白 1 (ferredoxin 1, FDX1) 和硫辛酸合成酶 (lipoic acid synthase, LIAS)。FDX1 是铜死亡的关键调节因子和蛋白质脂酰化的上游调节因子。一方面,FDX1 促进丙酮酸脱氢酶的脂酰化,而 Cu^{2+} 直接与脂酰化蛋白主要是二氢硫辛酰乙酰转移酶 (dihydrolipoyl transacetylase, DLAT) 结合,DLAT 的异常寡聚化导致三羧酸循环抑制;另一方面 FDX1 通过将 Cu^{2+} 还原为 Cu^+ ,导致 Fe-S 簇蛋白合成受到抑制,Fe-S 稳定性被破坏,最终诱发蛋白毒性应激和细胞死亡^[2]。蛋白质脂酰化是铜死亡的关键,脂酰化需要

酶促反应,敲除 FDX1 或脂酰化相关酶可以避免细胞发生铜死亡。最新研究进一步确认了 FDX1 和 LIAS 的缺失对铜诱导的细胞死亡起到了抵抗作用,并且进一步加强了对 FDX1、蛋白质脂酰化机制以及铜死亡之间关系的认识^[2](图 1)。

研究发现伊利司莫 (elesclomol, ES) 能显著诱导心肌细胞中 Fe-S 簇蛋白、脂酰-DLAT 和脂酰-二氢脂酰琥珀酰转移酶 (dihydrolipoamide S-succinyltransferase, DLST) 的减少以及热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 的增加,这些变化会导致线粒体氧化呼吸链蛋白表达减少、线粒体复合物 I 和 III 活性降低以及 ATP 含量下降^[4]。线粒体呼吸抑制是心肌细胞铜死亡的主要原因,细胞无法对能量需求做出反应,最终导致心肌细胞死亡。

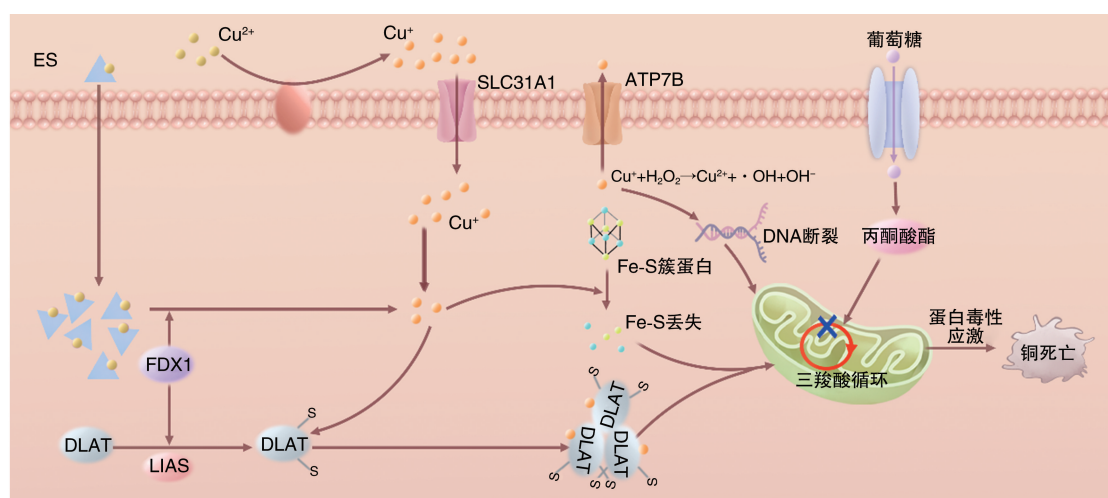


图 1. 铜死亡的调控机制

SLC31A1:溶质载体家族 31 成员 1;ATP7B:铜转运 ATP 酶。

Figure 1. Regulatory mechanism of cuproptosis

2 铜代谢调节与功能

铜是人体正常生理中必需的微量元素,对身体的正常运作非常重要。体内铜含量是人类生理功能的重要参数,正常人血清铜浓度参考值范围为男性 $11.0 \sim 22.0 \mu\text{mol/L}$,女性 $13.4 \sim 24.4 \mu\text{mol/L}$ ^[5]。铜是一种具有双向功能的微量元素,铜离子的过量贮积和缺乏都是有害的^[6]。人体中铜分布受到铜转运 ATP 酶 (ATP7A 和 ATP7B) 的调控。在生理水平下,铜转运 ATP 酶位于反面高尔基网 (trans-Golgi network, TGN) 中,当细胞内铜含量增加时,铜转运 ATP 酶与质膜融合转运出铜。铜被 ATP7A 泵入门静脉循环,ATP7B 通过胆管分泌到胆汁中,铜通过 ATP7B-TGN 途径形成铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP)

转运到全身的各个系统^[7](图 2)。研究发现,当 ATP7A 失活时,会导致门克斯病 (Menkes disease, MD) 的发生,其特征是严重的全身性铜缺乏;而 ATP7B 基因突变则会破坏铜排泄,导致铜在体内的积累,引发威尔逊氏症 (Wilson disease, WD)^[8-9]。ATP7A 和 ATP7B 基因突变导致铜稳态紊乱,进而可能引发多种疾病,包括神经病变、贫血和心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 等。

铜以 Cu^+ 和 Cu^{2+} 的形式存在于体内,血浆蛋白中的铜被运送到组织和器官,这两种形式的铜参与细胞内酶的组成和活化^[10]。游离铜可以通过类芬顿反应促进活性氧 (reactive oxygen, ROS) 自由基的形成,这些反应从 CP、白蛋白、组氨酸等蛋白质的结合中解离更多的铜,从而启动一个自我调节的过

程。在此过程中产生的超氧自由基、羟自由基和过氧化氢可能最终导致血管功能障碍和动脉粥样硬化^[11]。类芬顿反应产生的大量 ROS, 引发脂质代谢功能障碍并导致 DNA 断裂, 铜离子通过靶向三羧酸循环途径中的脂酰化成分引发蛋白质毒性应激, 最终诱导细胞死亡和 CVD 的发生^[7]。

实验显示, 重组近交系 BXD 家族的小鼠心脏中铜含量水平与左心室内径和体积呈正相关; 铜浓度

同时受多个基因调控, 其中磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸依赖性 Rac 交换因子 1 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate-dependent Rac exchange factor 1, P-Rex1) 和易洛魁同源盒 3 (Iroquois homeobox3, Irx3) 是参与调节铜代谢及其下游效应的基因^[12]。这些发现可能对于深入了解铜在心脏中的作用以及相关疾病的发生机制具有重要意义。

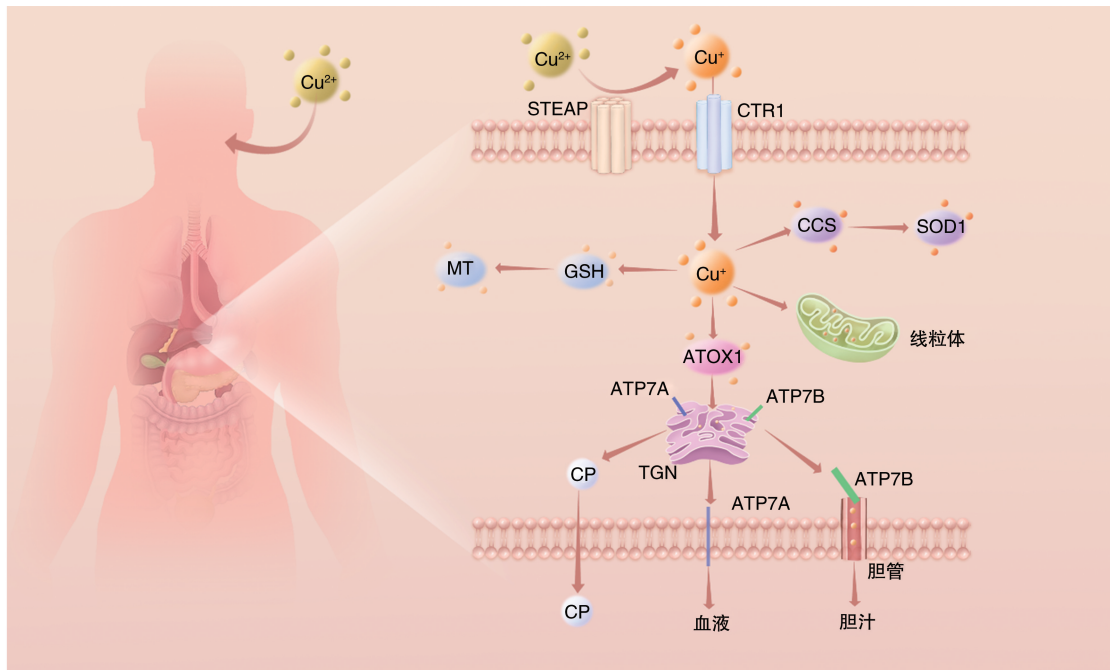


图 2. 铜在体内的代谢过程

CTR1: 铜转运蛋白 1 (copper transporter 1, CTR1); STEAP: 前列腺六段跨膜上皮抗原 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate, STEAP); GSH: 谷胱甘肽 (glutathione, GSH); MT: 金属硫蛋白 (metallothionein, MT); SOD1: 超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1); CCS: 超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白 (copper chaperone for superoxide dismutase, CCS); ATOX1: 抗氧化剂 1 铜伴侣蛋白 (antioxidant 1 copper chaperone, ATOX1)。

Figure 2. The metabolic process of copper in the body

3 铜死亡与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) 是由于冠状动脉狭窄或阻塞等原因, 造成心肌血供不足, 心肌组织缺氧, 引发一连串的细胞事件, 血液再灌注时为心肌组织带来氧供, 限制了缺血性损伤, 但同时也引发心肌细胞内的氧化应激反应, 出现梗死面积增大、心律失常等心肌损伤现象^[13-15]。预防心肌细胞死亡对于保护 MIRI 的心脏功能十分重要, 再灌注过程中会导致各种类型的心肌细胞死亡, 涉及程序性细胞死亡和非程序性细胞死亡方式, 程序性细胞死亡包括细胞凋亡、焦亡、自噬和铁死亡, 是通过分子途径主动介导的, 因此可通过抑制这些途径以减少 MIRI^[16]。

最近的研究明确认定铜死亡为程序性细胞死亡^[2]。

3.1 临床研究

在一项大型临床研究中对接受冠状动脉造影的患者进行评估, 发现血清中铜浓度与 CP 浓度升高及 CVD 的死亡风险增加有密切关联^[11]。Kunutsor 等^[17]发现, 较高的血清铜水平通过调节脂质代谢、低密度脂蛋白氧化和炎症反应来增加动脉粥样硬化性心脏病的风险。孟德尔随机研究通过检验长期存在的假设, 将铜和锌的遗传预测因子应用于缺血性心脏病和心肌梗死的广泛基因分型病例对照研究, 主要结局是缺血性心脏病, 次要结局是心肌梗死, 通过铜与缺血性心脏病敏感度分析, 得出铜可以预防缺血性心脏病的结论^[18]。

3.2 动物研究

研究表明,低剂量铜具有抗细胞凋亡和预防 MIRI 的作用^[19-20]。SD 大鼠实验结果证明铜的应用在减少心肌细胞凋亡,防止氧化应激以及脂质过氧化方面表现更为有效,对 MIRI 具有明显的预防效果^[21]。在大鼠心肌缺血四天后,缺血性损伤心脏远端区域的铜浓度略有下降,心肌铜耗竭和血清铜升高,肝脏中的 CP 浓度也有所增加,即心肌缺血后血清铜升高与 CP 水平呈正相关^[22]。

CP 是蓝色多铜氧化酶家族的一员,具有多种功能。它主要在肝脏中合成,但也在其他细胞类型如单核细胞中表达。CP 携带血浆中 95% 的循环铜,具有氧化酶活性,将其释放到组织中,促进一氧化氮(nitric oxide, NO)向亚硝酸盐转化,加重心肌氧化应激损伤^[23-24]。不仅如此,CP 促进体内铜和铁的代谢,通过氧化作用和 NO 还原作用影响血管内皮细胞功能,参与脂质过氧化过程^[3],未来可以在心肌缺血过程中,进行抑制 CP 浓度升高来降低心肌细胞损伤的研究。

3.3 铜离子载体的应用

铜对细胞功能至关重要,铜离子一旦进入细胞,铜伴侣蛋白就会将铜带到不同的细胞部位,包括线粒体、高尔基体和细胞核,以介导不同的细胞生物学过程。白蛋白是血液中自然存在的铜载体,可将铜输送到包括心脏在内的组织器官^[25],其中铜白蛋白(Cu-albumin, Cu-alb)复合物是一种极其重要的铜载体。在心肌缺血早期,CCS-1 显著升高,同时铜浓度升高,给予 Cu-alb 治疗后发现 CCS-1 明显降低,保护心肌内皮细胞免受凋亡;即使在左前降支结扎后 28 天,Cu-alb 早期治疗仍能保护心肌收缩功能,这表明 Cu-alb 早期干预可提高铜的可用性并长期保护心肌免受缺血性损伤^[26]。Sharma 等^[20]在缺血再灌注诱导的心肌损伤大鼠模型中观察到,单独或联合使用低剂量的铜纳米颗粒和运动训练可抑制糖原合酶激酶 3 β 的表达,有助于减少氧化应激、炎症介质的释放、凋亡事件的发生以及增加 NO 生物利用度。

此外,SOD1 可作为激发酶活性的催化辅助因子,清除细胞内 ROS^[27]。在心脏移植中 SOD1 过表达产生的超氧化物可抑制由 caspase-3 和 caspase-9 依赖性途径介导的心肌细胞凋亡,并使心脏对 MIRI 产生抵抗力,限制损伤后早期炎症的发生^[28-29]。之前的研究表明,由细胞穿透肽 PEP-1 介导的 SOD1 和过氧化氢酶的联合使用可以抑制 MIRI 引起的血清肌酸激酶和肌酸激酶同工酶活性

增加,降低心肌钙蛋白 T 和心肌丙二醛水平,促进 B 细胞淋巴瘤 2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)蛋白的表达以减少心肌细胞凋亡,预防心脏心肌缺血再灌注引起的损伤^[30]。

目前解决铜缺乏的方法依赖于铜离子载体,铜附着在血浆蛋白(如 CP、白蛋白和其他血浆蛋白)上进入循环后,被输送到心脏^[31]。铜也是多种酶的重要组成部分,包括细胞色素 C 氧化酶亚基 I 和 SOD1,它们参与哺乳动物细胞的电子传递链和抗氧化系统^[32]。在缺血再灌注的大鼠模型中,使用 Langendorff 技术灌注分离的心肌组织用于心脏动力学研究,发现纯化后 1nmol/L 的 CP 在体外表现出 89.2% 的抗氧化能力,而等摩尔浓度下超氧化物歧化酶的抗氧化能力为 38.1%,CP 对心脏的保护作用更为显著^[33]。

4 铜死亡与心力衰竭

4.1 铜与心力衰竭

心力衰竭(heart failure, HF)是由于心脏结构和功能异常引起的。据报道,全球约有 6 430 万人患有 HF,发病率和死亡率仍然很高,且中西方国家 HF 具有不同的特征^[34]。血流动力学、神经激素、遗传等因素影响左心室功能,导致其重塑、肥大,从而引起 HF^[35]。HF 的心功能障碍可由左心室铜缺乏引起,因为铜是参与关键生物反应(包括线粒体呼吸和自由基清除)的蛋白质的辅助因子^[36]。在线粒体中,铜是细胞色素氧化酶的重要组成部分,铜缺乏导致线粒体功能障碍^[37]。

在糖尿病诱发的 HF 中,观察到心肌铜转运紊乱^[36]。HF 的调节受到不同生理系统的控制,铜、锌等微量元素是影响能量转移和心脏生理功能的重要辅助因子,它们具有抗氧化特性,并参与多种信号通路。急性和慢性 HF 患者的血清铜浓度均升高,相比之下,锌浓度均降低^[38]。铜和锌在生物学上是相互关联的,锌含量的降低与铜代谢受损有关,它们的浓度受到补偿机制的严格调节,补偿机制的作用将它们稳定在一定的浓度范围内。

4.2 临床研究

在最早的临床研究中,证实了血清铜水平可以预测慢性 HF 高危患者的短期预后^[5]。同时在一项包含 1 504 名受试者的数据分析中,按照不同地理位置的亚组分析,观察到每个亚组 HF 患者的血清铜均高于对照组,确定了高血清铜与 HF 之间存在

显著关联^[39]。而复杂急性心肌梗死患者血清铜水平明显高于无并发症的心肌梗死患者^[40-41]。对中年和老年的芬兰男性患者调查中,血清铜/锌比值与 HF 风险相关线性剂量反应关系显示,铜/锌比值与 HF 呈正相关^[42]。血清 CP 是一种来自多铜氧化酶家族的酶,可以与六个铜原子结合,CP 参与体内铜离子代谢^[43]。890 名稳定性 HF 患者接受选择性心脏评估(包括冠状动脉造影),发现 CP 与 HF 患者的心脏功能降低和死亡率增加有关^[44-45]。

大多数关于 CP 与 CVD 相关的数据都与动脉粥样硬化和冠状动脉疾病有关^[46-47]。也有研究表明,HF 患者体内的 CP 浓度也会升高^[45]。CP 作为射血分数降低的 HF 的重要生物标志物,能与血液及组织液中 Cu^{2+} 结合,显著抑制 Cu^{2+} 诱发的脂质过氧化作用。此外,CP 作为 NO 的氧化酶发挥作用,通过 NO 清除自由基的途径间接发挥抗氧化的作用^[48]。CP 通过激活各种缺血/缺氧信号通路,负反馈促进 CP 的表达,导致 HF^[38,49]。

4.3 动物研究

在小鼠补充铜后,一些生理紊乱得到部分或完全纠正,包括贫血、组织铜浓度降低、色素沉着、心脏肥大和血清 CP 活性降低^[50]。在铜缺乏小鼠喂食铜补充剂 4 周后,其心脏舒张和收缩功能以及对肾上腺素刺激的迟钝反应都得到了完全恢复^[51]。膳食补充铜作为目前最廉价以及有效的治疗手段,在 HF 的预防和治疗中可能有一定的益处。

5 小结与展望

对于缺血性心肌,血管新生通过重建微循环在心肌修复中起着关键作用,铜作为一种细胞调节因子,通过激活缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 调控的新生血管生成来促进心肌修复^[52]。一项针对离体大鼠心脏进行 Langendorff 灌注的体外研究发现缺血损伤后心脏铜被渗漏到冠状动脉血流中^[53],铜在体内对催化羟自由基反应以及组织损伤发挥了重要作用。

长期以来,膳食补充铜被认为是提高组织铜含量的最直接、最有效的方法,特别是对于铜缺乏的心肌^[54-55]。除了补充铜,一种 Cu^{2+} 选择性螯合剂三乙烯四胺 (triethylenetetramine, TETA) 也被证明可以有效促进新生血管生成和改善肥厚型心肌病^[56]。进一步的研究揭示了 Cu^{2+} 通过与 TETA 形成 $\text{Cu}(\text{II})$ -TETA 复合物,在心肌细胞中通过能量依赖但不依赖 CTR1 的跨膜运输过程转运进心肌细胞,

从而选择性地促进铜在心肌细胞中积累^[57]。此外,人体 2/3 的铜含量存在于肌肉与骨骼中,各种体外研究已经确定了铜对调节骨代谢的积极作用^[58],低浓度的铜可以增强成骨细胞的活力和生长,而较高的铜浓度被证实具有细胞毒性^[59]。

上述研究描述了铜死亡与 MIRI 和 HF 之间存在的关系,在未来,揭示细胞死亡的相关机制也是至关重要的,这将为联合使用不同抗细胞死亡模式治疗疾病提供新的思路。需要指出的是,尽管拮抗铜死亡治疗相关疾病还需要进一步的临床研究验证,但这一疗法在预防心脏 MIRI 和 HF 方面展现出潜在的临床应用前景。铜死亡在多种疾病中发挥重要作用,是一个相对新颖的研究领域,许多具体的机制和治疗策略仍然需要进一步探索。

[参考文献]

- [1] CHAN W Y, GARNICA A D, RENNERT O M. Cell culture studies of Menkes kinky hair disease[J]. Clin Chim Acta, 1978, 88(3): 495-507.
- [2] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. Science (New York, NY), 2022, 375(6586): 1254-1261.
- [3] 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.
- [4] HUO S, WANG Q, SHI W, et al. ATF3/SPH1/SLC31A1 signaling promotes cuproptosis induced by advanced glycosylation end products in diabetic myocardial injury[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1667.
- [5] MALEK F, JIRESOVA E, DOHNALOVA A, et al. Serum copper as a marker of inflammation in prediction of short term outcome in high risk patients with chronic heart failure [J]. Int J Cardiol, 2006, 113(2): e51-e53.
- [6] SPRINGER C, HUMAYUN D, SKOUTA R. Cuproptosis: unraveling the mechanisms of copper-induced cell death and its implication in cancer therapy[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(3): 647.
- [7] CHEN X Y, CAI Q, LIANG R K, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 105.
- [8] CHEN J, JIANG Y, SHI H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases [J]. Pflugers Arch, 2020, 472(10): 1415-1429.
- [9] LIU Y, MIAO J. An emerging role of defective copper metabolism in heart disease[J]. Nutrients, 2022, 14(3): 700.
- [10] KITALA K, TANSKI D, GODLEWSKI J, et al. Copper and zinc particles as regulators of cardiovascular system function - a review [J]. Nutrients, 2023, 15(13): 3040.
- [11] GRAMMER T B, KLEBER M E, SILBERNAGEL G, et al. Copper, ceruloplasmin, and long-term cardiovascular and total

- mortality (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study) [J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(6): 706-715.
- [12] BAJPAI A K, GU Q, ORGIL B O, et al. Cardiac copper content and its relationship with heart physiology: insights based on quantitative genetic and functional analyses using BXD family mice[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1089963.
- [13] LIU Y, LI L, WANG Z, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury; molecular mechanisms and prevention[J]. *Microvasc Res*, 2023, 149: 104565.
- [14] 郑力榕, 包阿如汗, 张瑞芬, 等. 心肌缺血再灌注损伤机制及药物治疗研究进展[J]. *中国临床研究*, 2023, 36(10): 1580-1584, 1588.
- ZHENG L R, BAO A R H, ZHANG R F, et al. Research progress in mechanism and drug therapy of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Clin Res*, 2023, 36(10): 1580-1584, 1588.
- [15] 刘丹勇, 夏正远, 韩荣辉, 等. 心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1013-1019.
- LIU D Y, XIA Z Y, HAN R H. Review and prospect on the mechanism of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(12): 1013-1019.
- [16] WU X, IROEGBU C, PENG J, et al. Cell death and exosomes regulation after myocardial infarction and ischemia-reperfusion[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 673677.
- [17] KUNUTSOR S K, DEY R S, LAUKKANEN J A. Circulating serum copper is associated with atherosclerotic cardiovascular disease, but not venous thromboembolism; a prospective cohort study [J]. *Pulse (Basel)*, 2021, 9(3/4): 109-115.
- [18] KODALI H P, PAVILONIS B T, SCHOOLING C M. Effects of copper and zinc on ischemic heart disease and myocardial infarction: a mendelian randomization study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 108(2): 237-242.
- [19] SRIVASTAVA S, BLOWER P J, AUBDOOL A A, et al. Cardio-protective effects of Cu(II) ATSM in human vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes mediated by Nrf2 and DJ-1[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 7.
- [20] SHARMA A K, KUMAR A, SAHU M, et al. Exercise preconditioning and low dose copper nanoparticles exhibits cardioprotection through targeting GSK-3 β phosphorylation in ischemia/reperfusion induced myocardial infarction [J]. *Microvasc Res*, 2018, 120: 59-66.
- [21] TURAL K, OZDEN O, BILGI Z, et al. The protective effect of betanin and copper on heart and lung in end-organ ischemia reperfusion injury[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121(3): 211-217.
- [22] YANG D, WANG T, LIU J, et al. Reverse regulation of hepatic ceruloplasmin production in rat model of myocardial ischemia[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 64: 126686.
- [23] HEALY J, TIPTON K. Ceruloplasmin and what it might do[J]. *J Neural Transm*, 2007, 114(6): 777.
- [24] YANG F, SMITH M J. Metal profiling in coronary ischemia-reperfusion injury: Implications for KEAP1/NRF2 regulated redox signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 210: 158-171.
- [25] SCHULTE N B, PUSHIE M J, MARTINEZ A, et al. Exploration of the potential role of serum albumin in the delivery of Cu(I) to Ctr1[J]. *Inorg Chem*, 2023, 62(10): 4021-4034.
- [26] XIAO Y, SONG X, WANG T, et al. Copper preserves vasculature structure and function by protecting endothelial cells from apoptosis in ischemic myocardium[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(6): 1146-1155.
- [27] ALMOMANI R, HERKERT J C, POSAFALVI A, et al. Homozygous damaging SOD2 variant causes lethal neonatal dilated cardiomyopathy[J]. *J Med Genet*, 2020, 57(1): 23-30.
- [28] TANAKA M, MOKHTARI G K, TERRY R D, et al. Overexpression of human copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) suppresses ischemia-reperfusion injury and subsequent development of graft coronary artery disease in murine cardiac grafts[J]. *Circulation*, 2004, 110(11 Suppl 1): H200-6.
- [29] TSUI K H, HSIAO J H, LIN L T, et al. The cross-communication of cuproptosis and regulated cell death in human pathophysiology [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(1): 218-230.
- [30] HUANG G Q, WANG J N, TANG J M, et al. The combined transduction of copper, zinc-superoxide dismutase and catalase mediated by cell-penetrating peptide, PEP-1, to protect myocardium from ischemia-reperfusion injury[J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 73.
- [31] RAMOS D, MAR D, ISHIDA M, et al. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by mammalian cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149516.
- [32] XUE Q, KANG R, KLIONSKY D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175-2195.
- [33] DUMOULIN M J, CHAHINE R, ATANASIU R, et al. Comparative antioxidant and cardioprotective effects of ceruloplasmin, superoxide dismutase and albumin [J]. *Arzneimittelforschung*, 1996, 46(9): 855-861.
- [34] SAVARESE G, BECHER P M, LUND L H, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3272-3287.
- [35] GORACY I, REBACZ-MARON E, KORBECKI J, et al. Concentrations of Mg, Ca, Fe, Cu, Zn, P and anthropometric and biochemical parameters in adults with chronic heart failure[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e12207.
- [36] ZHANG S, LIU H, AMARSINGH G V, et al. Restoration of myocardial copper-trafficking proteins and mitochondrial copper enzymes repairs cardiac function in rats with diabetes-evoked heart failure[J]. *Metallomics*, 2020, 12(2): 259-272.
- [37] BOMER N, PAVEZ-GIANI M G, GROTE BEVERBORG N, et al. Micronutrient deficiencies in heart failure: Mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism? [J]. *J Intern Med*, 2022, 291(6): 713-731.
- [38] ALEXANIAN I, PARISSIS J, FARMAKIS D, et al. Clinical and echocardiographic correlates of serum copper and zinc in acute and chronic heart failure [J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103(11): 938-949.
- [39] HUANG L, SHEN R, HUANG L, et al. Association between serum copper and heart failure: a meta-analysis[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2019, 28(4): 761-769.
- [40] SINGH M M, SINGH R, KHARE A, et al. Serum copper in myo-

- cardial infarction--diagnostic and prognostic significance[J]. *Angiology*, 1985, 36(8): 504-510.
- [41] JAIN V K, MOHAN G. Serum zinc and Copper in myocardial infarction with particular reference to prognosis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 1991, 31(3): 317-322.
- [42] KUNUTSOR S K, VOUTILAINEN A, KURL S, et al. Serum copper-to-zinc ratio is associated with heart failure and improves risk prediction in middle-aged and older Caucasian men: a prospective study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(8): 1924-1935.
- [43] LIU Z, WANG M, ZHANG C, et al. Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 695-711.
- [44] HAMMADAH M, FAN Y, WU Y, et al. Prognostic value of elevated serum ceruloplasmin levels in patients with heart failure[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(12): 946-952.
- [45] ROMUK E, JACHEĆ W, ZBROJKIEWICZ E, et al. Ceruloplasmin, NT-proBNP, and clinical data as risk factors of death or heart transplantation in a 1-year follow-up of heart failure patients[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 137.
- [46] DADU R T, DODGE R, NAMBI V, et al. Ceruloplasmin and heart failure in the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(5): 936-943.
- [47] TANG W H, WU Y, HARTIALA J, et al. Clinical and genetic association of serum ceruloplasmin with cardiovascular risk[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2): 516-522.
- [48] LAZAR-POLOCZEK E, ROMUK E, ROZENTRYT P, et al. Ceruloplasmin as redox marker related to heart failure severity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10074.
- [49] BARBARIGA M, CURNIS F, SPITALERI A, et al. Oxidation-induced structural changes of ceruloplasmin foster NGR motif deamidation that promotes integrin binding and signaling[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(6): 3736-3748.
- [50] WANG T, XIANG P, HA J H, et al. Copper supplementation reverses dietary iron overload-induced pathologies in mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 59: 56-63.
- [51] ELSHERIF L, WANG L, SAARI J T, et al. Regression of dietary copper restriction-induced cardiomyopathy by copper repletion in mice[J]. *J Nutr*, 2004, 134(4): 855-860.
- [52] XIAO Y, WANG T, SONG X, et al. Copper promotion of myocardial regeneration [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(10): 911-921.
- [53] CHEVION M, JIANG Y, HAR-EL R, et al. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90(3): 1102-1106.
- [54] DINICOLANTONIO J J, MANGAN D, O'KEEFE J H. Copper deficiency may be a leading cause of ischaemic heart disease[J]. *Open Heart*, 2018, 5(2): e000784.
- [55] MEDEIROS D M. Perspectives on the role and relevance of copper in cardiac disease [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 176(1): 10-19.
- [56] LUO J, YANG Y, WANG X, et al. Role of pyroptosis in intervertebral disc degeneration and its therapeutic implications[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1804.
- [57] FU C, LIZHAO J, LUO Z, et al. Active uptake of hydrophilic Copper complex Cu(ii)-TETA in primary cultures of neonatal rat cardiomyocytes[J]. *Metallomics*, 2019, 11(3): 565-575.
- [58] RONDANELLI M, FALIVA M A, INFANTINO V, et al. Copper as dietary supplement for bone metabolism: a review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2246.
- [59] MILKOVIC L, HOPPE A, DETSCH R, et al. Effects of Cu-doped 45S5 bioactive glass on the lipid peroxidation-associated growth of human osteoblast-like cells in vitro [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2014, 102(10): 3556-3561.
- (此文编辑 王颖)