

• 综述 •

铜稳态与铜死亡在心血管疾病中的研究进展

武有萍¹, 李秀珍², 龙明智^{2*}¹南京医科大学第二临床医学院, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学第二附属医院心血管内科, 江苏 南京 210011

[摘要] 心血管疾病是全球主要的死亡原因, 尽管在诊断和治疗方面已经取得了诸多进展, 但阐明此类疾病发生发展的新机制仍然至关重要。铜是生命活动必需的微量元素, 其在人体内的稳态代谢, 尤其是在线粒体内的精细调控, 对维持心肌细胞的能量供应和正常功能至关重要。然而铜稳态失衡可通过多种机制诱发心肌损伤, 过量铜可在线粒体内特异性触发一种铜离子依赖性反应, 通过结合三羧酸循环中的脂酰化酶, 导致铁硫簇缺乏、蛋白质聚集及蛋白毒性应激, 最终引发铜死亡。文章旨在综述铜稳态与铜死亡的分子机制及其在心血管疾病中的研究进展, 以期为中心血管疾病的精准防治提供理论依据。

[关键词] 铜稳态; 铜死亡; 心血管疾病; 机制; 治疗

[中图分类号] R541

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)03-466-09

doi: 10.7655/NYDXBNSN251181

Research advances on copper homeostasis and cuproptosis in cardiovascular diseases

WU Youping¹, LI Xiuzhen², LONG Mingzhi^{2*}¹Second Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

[Abstract] Cardiovascular diseases remain a leading cause of mortality worldwide. Despite significant advances in diagnosis and treatment, elucidating novel mechanisms underlying their pathogenesis is still pivotal. Copper, an essential trace element for life activities, plays a critical role in maintaining cardiac myocyte energy supply and normal function, relying on finely regulated homeostasis within the body, particularly inside mitochondria. However, disruption of copper homeostasis can induce myocardial injury through multiple mechanisms. Excess copper can specifically trigger a copper-dependent mitochondrial response by binding to lipoylated enzymes in the tricarboxylic acid cycle, leading to iron-sulfur(Fe-S) cluster deficiency, protein aggregation, and prototoxic stress, ultimately resulting in cuproptosis. This review aims to summarize the molecular mechanisms of copper homeostasis and cuproptosis, as well as their recent research progress in cardiovascular diseases, hoping to provide a theoretical basis for precise prevention and treatment of these conditions.

[Key words] copper homeostasis; cuproptosis; cardiovascular disease; mechanism; treatment

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(03):466-474]

铜(Cu)是多种细胞活动不可或缺的微量元素, 铜稳态对细胞正常功能维持至关重要, 而铜过量积累会引发氧化应激与细胞功能紊乱^[1]。2022年3月, 哈佛大学与麻省理工学院的Tsvetkov团队在《科学》杂志上首次提出“铜死亡”的概念, 并将其定义为一

种铜离子依赖的新型细胞死亡方式。铜离子通过结合三羧酸循环中的脂酰化酶, 导致铁硫(Fe-S)簇缺乏、蛋白质聚集、蛋白毒性应激, 从而引起细胞死亡^[2]。近年研究进一步揭示, 血清铜水平与心脏代谢风险因素相关, 其致病机制可能涉及氧化应激、线粒体功能障碍、炎症反应等多个通路^[3]。铜稳态失衡在高血压、动脉粥样硬化、心肌病和心力衰竭等多种心血管疾病的发生发展中扮演关键角色, 且铜离子水平与心血管疾病的发病率和死亡率均存

[基金项目] 江苏省研究生教育教学改革重点课题(JGZZ18035)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: Longmzh@163.com
(ORCID: 0009-0000-8819-2542)

在紧密关联^[4-5]。文章立足于铜稳态调控与铜死亡的分子机制,总结铜稳态与铜死亡在高血压、动脉粥样硬化、心肌病和心力衰竭中的作用机制及研究现状,并对铜稳态及铜死亡的潜在防治策略进行综述,以期对相关疾病的机制研究与临床干预提供理论参考。

1 铜代谢与铜死亡的分子机制

1.1 铜稳态及细胞内铜转运机制

铜是人体必需的微量元素,参与多种生理过程。铜在细胞内的水平受到严格精准调控,即使轻微升高也可能导致细胞毒性作用和死亡,因此精确调节铜的吸收、分布和排泄至关重要。人体内铜以 Cu^+ (还原态)和 Cu^{2+} (氧化态)两种形式存在, Cu^+ 主要位于细胞内,而 Cu^{2+} 多存在于细胞外。铜代谢是一个由多种转运蛋白和伴侣蛋白精密协作的动态过程^[2]:膳食 Cu^{2+} 及其经还原酶还原后的 Cu^+ 由铜转运蛋白介导进入细胞,随后由铜伴侣蛋白进行胞内运输^[6]。超氧化物歧化酶铜伴侣(copper chaperone for superoxide dismutase, CCS)将 Cu^+ 传递给超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase 1, SOD1),促进超氧自由基转化为氧气,从而保护细胞免受氧化应激

损伤;细胞色素氧化酶17(cytochrome oxidase 17, COX17)将 Cu^+ 运输到线粒体中,经细胞色素C氧化酶合成蛋白1/2(synthesis of cytochrome C oxidase 1/2, SCO1/2)和COX11转运,参与COX复合物的组装;铜配体(copper ligands, CuL)在细胞质中与 Cu^+ 结合后,通过溶质载体家族25成员3(solute carrier family 25 member 3, SLC25A3)将 Cu^+ 运输到线粒体中发挥作用。铜伴侣抗氧化蛋白1(antioxidant protein 1, ATOX1)引导 Cu^+ 至高尔基体上的铜离子转运ATP酶7A/7B(ATPase copper transporting alpha/beta, ATP7A/B)并调节其活性。ATP7A将 Cu^+ 转运至反面高尔基网内合成赖氨酸氧化酶(lysyl oxidase, LOX)、铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CP)、酪氨酸酶,分泌入血后,分别参与结缔组织发育、铁代谢及黑色素生成等过程;ATP7B则主要将铜通过胆汁排泄出体外,以此共同维持机体铜稳态^[7]。此外,CCS和ATOX1也能将铜转运入细胞核,参与如缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α)等转录因子的激活^[8]。过量的 Cu^+ 部分与金属硫蛋白(metallothionein, MT)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)结合形成缓冲池,降低 Cu^+ 毒性;部分通过ATP7A/B转移到囊泡区室,再随囊泡与质膜融合后排出细胞(图1)。

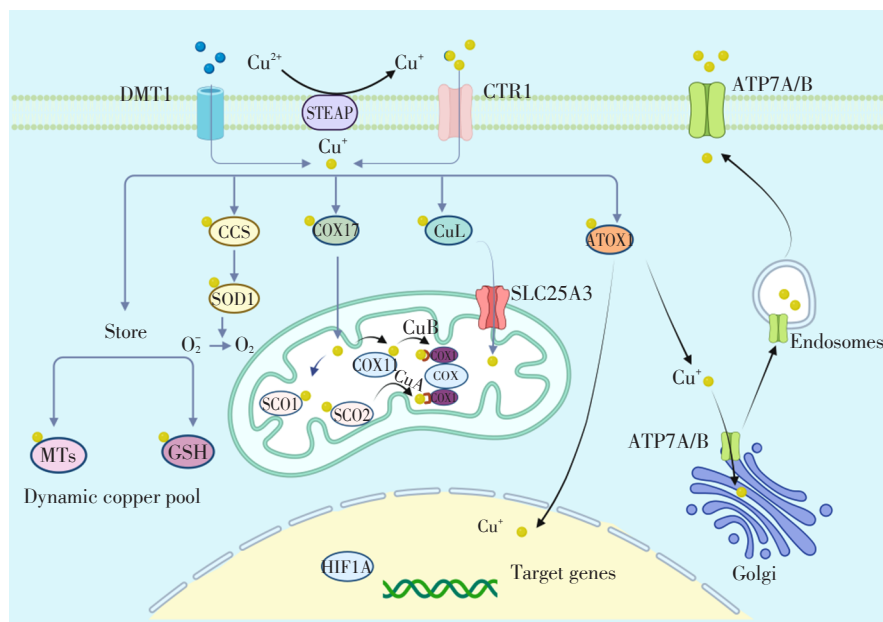


图1 铜在细胞内的代谢及转运

Figure 1 Metabolism and transport of copper in cell

1.2 铜死亡

铜死亡是过量铜离子结合三羧酸循环中的脂酰化酶,导致Fe-S簇缺乏、蛋白质聚集、蛋白毒性

应激,最终引起细胞死亡的新型细胞死亡方式。铁氧还蛋白1(ferredoxin1, FDX1)是一种线粒体铁氧还蛋白,生理状态下FDX1直接结合硫辛酸合成酶

(lipoic acid synthase, LIAS)为合成硫辛酸提供电子; FDX1还通过增强LIAS与甘氨酸裂解系统蛋白H的相互作用来促进蛋白质脂酰化正常进行^[9]。Tsvetkov等^[10]首先提出FDX1调控铜诱导的细胞毒性,确定了FDX1是铜离子载体依利斯莫(elesclomol)的直接靶点,证实了铜离子载体的细胞毒性是铜本身引起的。过量的Cu²⁺被FDX1还原为毒性更高的Cu⁺,局部高浓度Cu⁺抑制FDX1和LIAS的生理偶联,硫辛酸合成受阻,引发下游关键代谢酶(如丙酮酸脱氢酶复合物)的脂酰化缺陷,破坏硫辛酰结构域中的硫酯中间体,阻断E1与E2亚基之间乙酰基的转移,破坏脱羧活性,最终抑制三羧酸循环,导致代谢底物(如丙酮酸、α-酮戊二酸)的消耗停滞。一方面,脂酰化失败和三羧酸循环停滞影响依赖这些代谢产物的Fe-S簇合成与功能维持;另一方面过量Cu⁺通过芬顿反应产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)直接攻击Fe-S簇,并竞争性结合其生物合成蛋白,阻断新的Fe-S簇生成。Fe-S簇缺失,尤其呼吸链复合体I中Fe-S簇缺失导致电子传递中断及质子泵功能失效,ATP合成停止^[11]。与此同时,脂酰化缺陷相关酶体错误折叠加上Cu⁺直接诱导已完成脂酰化的蛋白(如二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶)异常聚集^[12],共同引发严重的蛋白质毒性应激,而过量Cu⁺产生的ROS进一步加剧了蛋白质等生物大分子的氧化损伤^[13]。上述过程导致线粒体功能崩溃,出现ATP合成受阻、NADH与FADH₂生成减少、ROS

过量产生以及α-酮戊二酸耗竭;能量不足导致生物合成通路中断,氨基酸与核苷酸缺乏,氧化还原失衡以及毒性代谢物积累^[14],最终引起细胞死亡。

此外,如前所述,FDX1是线粒体依赖性铜死亡的核心调控因子。然而,Attar等^[15]发现,真核细胞中的组蛋白H3-H4四聚体是一种新型Cu²⁺还原酶;这表明FDX1在铜死亡中的可替代性。Gale等^[16]研究表明,依利斯莫/铜复合物(elesclomol/Cu, ES/Cu)可通过氧化应激产生不依赖FDX1的星形胶质细胞毒性,FDX1基因敲除或抑制线粒体呼吸均无法逆转其毒性效应;细胞质中Npl4-p97蛋白复合物负责识别和降解错误折叠或受损的蛋白质,泛素融合降解蛋白1(ubiquitin fusion degradation 1, UFD1)是其关键组分,该复合物在细胞蛋白质稳态中起核心作用,双硫仑/铜复合物(disulfiram/Cu, DSF/Cu)可介导该复合物聚集和构象锁定,抑制泛素-蛋白酶体降解途径,进而导致蛋白质毒性应激和细胞死亡^[17]。这些发现证实了线粒体非依赖性铜死亡的存在,尽管其分子机制尚未完全阐明,但为全面理解铜毒性提供了新方向,预示着该领域可能存在新的突破(图2)。

2 铜稳态在心血管疾病中的作用机制

2.1 氧化应激和炎症

氧化应激在心血管疾病发生发展中扮演核心角色,氧化还原失衡和炎症可共同促进疾病进展。研究显示,含铜胺氧化酶3通过产生过氧化氢激活

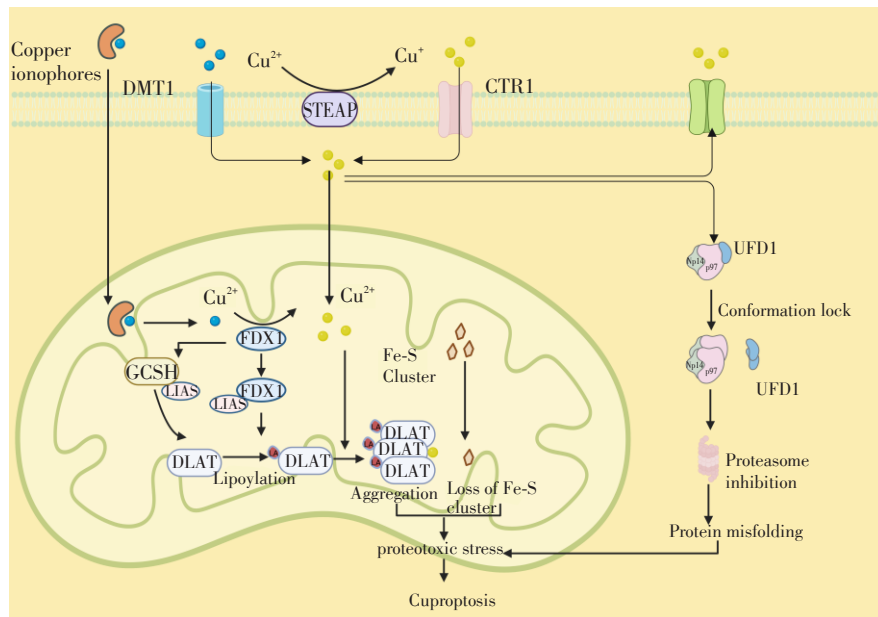


图2 铜死亡的分子机制:线粒体依赖性和线粒体非依赖性途径

Figure 2 Molecular mechanism of copper death: mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways

细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路,促进心肌成纤维细胞活化、心肌纤维化及心脏肥大^[18]。尽管机体可通过激活核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 等抗氧化通路试图修复损伤,但这种代偿机制往往不足以完全逆氧化应激造成的心血管损害^[19]。Cu⁺通过芬顿反应催化产生大量 ROS,导致线粒体、脂质和 DNA 的氧化损伤,促进心肌细胞死亡^[20]。线粒体崩溃将线粒体 DNA 释放到细胞质中,触发环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子信号通路,诱导炎症级联反应^[21]。氧化应激与炎症是相互交织、彼此放大的反应过程。ROS 可直接损伤血管内皮,并通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路和生成 NLRP3 炎症小体,促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等炎症因子释放,启动炎症反应^[22]。反过来,这些炎症因子又进一步增加 NADPH 氧化酶活性并加剧线粒体 ROS 的生成,从而形成一个自我强化的“氧化-炎症”正反馈环路。该环路持续放大氧化与炎症信号,共同导致血管损伤/功能障碍和组织损害,推动心血管疾病不可逆地进展^[23]。

2.2 线粒体功能障碍

线粒体是细胞能量代谢的主要场所。铜过量及不足都会破坏线粒体稳态,这在心肌等线粒体密集的组织中表现尤为明显。Li 等^[19]研究发现铜过量蓄积可引发猪心肌线粒体动力学严重失衡:促进线粒体分裂的关键蛋白动力相关蛋白 1 表达显著上调、维持线粒体融合蛋白如线粒体融合蛋白 1/2 和视神经萎缩蛋白 1 被显著抑制、线粒体 DNA 拷贝数明显减少、线粒体结构碎片化,导致线粒体生物合成与完整性遭到破坏。形态学表现为心肌线粒体明显肿胀,嵴结构模糊甚至断裂,外膜完整性丧失,线粒体膜通透性转换孔开放,致使细胞色素 C 大量泄漏至胞质,心肌细胞凋亡指数显著上升。相反,铜是线粒体内细胞色素 C 氧化酶 (cytochrome C oxidase, CCO) 的重要组成成分,当体内缺铜时,铜通过 COX17 向 SCO1/SCO2 和 COX11 的运输效率降低,导致 CCO 合成量下降^[24],降低氧化磷酸化效率。此外,铜缺乏还通过诱导过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α 蛋白调控线粒体生物合成,此蛋白高表达会破坏线粒体超微结构,引发线粒体异常增殖并导致心肌疾病^[25]。

2.3 调节血管生成

缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor 1, HIF-1)

是调控血管生成的主要转录因子^[26]。在心脏发生缺血性损伤后,组织内的铜浓度会逐渐降低,这一变化与 HIF-1 所介导的血管生成及糖酵解基因的表达水平呈正相关^[27]。在持续性心肌梗死中, HIF-1 的活性主要受其关键组分——HIF-1 α 亚基的调节。铜离子能够通过多种机制影响 HIF-1 的功能,包括稳定 HIF-1 α 蛋白、促进其转录复合物的形成,以及增强该复合物与靶基因中缺氧反应元件 (hypoxia response element, HRE) 序列的结合能力^[26]。在促转录复合物形成过程中,特定的铜伴侣蛋白负责将铜离子转运至细胞核,随后由铜结合蛋白介导其后续生物学效应。HIF-1 与 HRE 的相互作用必须有铜离子的参与,由此才能启动血管内皮生长因子等血管生成相关基因的铜依赖性表达^[8]。近年来的研究还揭示, LOX 对心血管功能具有显著影响^[28]。在细胞内铜转运过程中,CTR1/ATOX1/ATP7A 信号通路被证实能够促进无活性的前体 LOX 转化为成熟的 LOX^[28]。成熟的 LOX 及其类似物能够催化弹性蛋白与基质胶原之间的交联,维持血管壁的力量和弹性。当体内铜不足时, LOX 的合成量与酶活性均会显著下降,从而导致胶原纤维和弹性纤维发生降解,严重时可能引起血管内膜破裂^[29]。

3 铜通过其他细胞死亡方式诱导心肌细胞损伤

除铜死亡以外,高水平铜还与多种细胞死亡机制密切相关,包括凋亡、焦亡、自噬和铁死亡^[30]。心肌细胞凋亡会引发纤维化与肥大等病理改变,最终导致心脏收缩与舒张功能障碍,加速心力衰竭进程。焦亡是一种由半胱天冬酶 (Caspase) 家族蛋白激活引发的促炎性程序性细胞死亡形式,细胞铜水平增高引起氧化应激时会激活 Caspase-1 蛋白及焦亡相关基因,从而引发焦亡^[31]。铜离子还能触发自噬过程^[32],过量铜离子通过激活 Beclin-1 通路、自噬相关基因 5 通路以及腺苷一磷酸激活的蛋白激酶-雷帕霉素靶蛋白通路增强自噬流^[33],进而通过调控转录因子 EB 促进自噬囊泡生成,线粒体自噬功能受损,可能导致心肌纤维化和心力衰竭恶化。铁死亡是由 ROS 沉积和脂质过氧化引发的铁依赖性细胞死亡,铜离子能够结合铁死亡的关键调控蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 诱导其聚集和自噬性降解,从而促进铁死亡^[34];研究表明黄芩素可通过上调 GPX4 表达抑制铁死亡,发挥心脏保护作用^[35]。此外,依利斯莫铜复合物可通过破坏线粒体稳态和增强氧化应激,诱导铁死亡

[36],这与心脏中铜沉积导致ROS增加的证据一致。

4 铜稳态与心血管疾病的研究进展

4.1 高血压

高血压是心血管疾病的主要危险因素。相关研究表明,血清铜水平与血压显著相关。对欧洲人群的研究发现,儿童舒张压与循环铜水平呈正相关[37]。此外,对中国人群的研究揭示了膳食铜摄入量与高血压之间存在U形相关,拐点为1.57 mg/d[38]。早期妊娠时血清铜水平低可能会增加妊娠期高血压的风险,但这种趋势受孕前体重指数(body mass index, BMI)偏高[39]的影响。上述已发表结果的不一致性可能源于人群特征(如地理、年龄、性别等)和研究设计差异。机制研究表明,铜可通过多种途径参与血压调节:铜可抑制血管紧张素转换酶活性,铜缺乏可能通过升高儿茶酚胺或血管紧张素水平引发高血压[40];铜转运蛋白 ATOX1 和 ATP7A 为 SOD3 提供合成必需的铜,在对抗血管紧张素 II 诱导的高血压中发挥保护作用[41];锌-铜代谢拮抗作用可能通过改变锌铜比值影响血管功能。近期研究已确定铜代谢相关基因(DDIT3、NFKBIA 等)在肺动脉高压中具有潜在诊断价值[42]。Chen 等[43]研究发现在高血压患者和动物模型的心脏中铜死亡显著激活且其与 SIRT7 表达呈负相关, SIRT7 通过调节 YAP/ATP7A 信号通路抑制铜死亡,敲低 SIRT7 会加剧铜死亡、心肌重塑和心脏功能障碍,而其过表达则减轻这些症状,为治疗高血压性心脏病提供了新靶点。

4.2 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种与血管内膜脂质沉积相关的慢性炎症性疾病,导致血管阻塞并促进心血管疾病的发展,机体铜稳态失衡与其发生发展存在复杂关联。低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的氧化是动脉粥样硬化发生和发展的关键。动脉斑块中的巨噬细胞是动脉壁 LDL 氧化的主要介导者,研究发现 ATP7A 下调可减弱巨噬细胞对 LDL 的氧化反应并减少巨噬细胞浸润[44];血管平滑肌细胞迁移是动脉粥样硬化后血管重塑的核心环节, ATOX1 与 ATP7A 共同参与铜诱导的血管损伤后内膜形成[45]。此外动脉粥样硬化进程中铜的分布呈现特征性改变。病变血管壁中铜含量降低与血清铜浓度升高并存,主动脉铜浓度与动脉粥样硬化病变严重程度、显微镜下病变面积及管腔狭窄程度均呈负相关[46]。这种铜分布异常与疾病进展可能形成恶性循环:铜平衡改变加重动脉粥样硬化,而疾

病发展又进一步扰乱铜稳态。不同类型斑块的铜含量也存在显著差异,出血斑块患者的血清铜浓度明显高于钙化斑块患者,而钙化斑块铜含量高于纤维脂质斑块[47],这表明铜分布差异不仅反映病变阶段,更与局部微环境密切相关。研究证实适量补充铜可有效减缓动脉粥样硬化进展,铜白蛋白微泡能靶向提高病灶铜浓度,在不影响斑块稳定性的前提下降低胆固醇和磷脂水平,减少内皮细胞凋亡,从而抑制病变发展[48]。

4.3 糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)

影响糖尿病患者预后最主要的因素是其心血管并发症,包括 DCM 在内的心血管并发症是糖尿病患者死亡的主要原因。DCM 是在糖尿病存在的情况下出现的心肌收缩和/或舒张功能障碍,无论是否合并其他的危险因素和疾病,最终均进展为心力衰竭,甚至死亡[49]。糖尿病患者通常最初表现为舒张功能障碍为主的射血分数保留的心力衰竭,后期可进展为收缩功能障碍为特征的扩张型心肌病。高血糖驱动双重损伤,酶促糖基化干扰心肌信号转导,非酶促糖基化形成晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)激活炎症与纤维化[50]。研究发现,DCM 患者和小鼠中铜分布失衡,循环与心肌细胞外 Cu^{2+} 升高 2~3 倍,但心肌细胞内铜降低,提示铜摄取障碍[51]。此外,在糖尿病大鼠的心脏中,细胞外 Cu^{2+} 升高促进了转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Smad4 和胶原等基因的表达,导致胶原沉积和胶原 AGE 的形成增加,直接导致胶原过度沉积与心肌纤维化[52];有研究证明,AGE 和过多的铜通过 ATF3/SPI1 通路显著上调 CRT1 的表达,这一调控导致心肌细胞铜内流异常增加,最终引发胞内铜超载,触发铜死亡程序,致使心肌细胞不可逆死亡[53]。综上,高血糖-AGE-铜死亡级联轴不仅为射血分数保留的心力衰竭向扩张型心肌病转化提供了机制解释,更提示靶向干预策略——阻断 ATF3/SPI1/CRT1 通路或抑制 AGE- Cu^{2+} 相互作用可能成为治疗新方向。

4.4 心力衰竭

心力衰竭是心血管疾病中主要的死亡原因,因心室充盈和射血功能障碍导致心脏功能受损,是多种循环系统疾病的终末阶段。铜稳态失衡对心力衰竭具有双重作用。一项 Meta 分析纳入了 13 项研究,包含 1 504 例受试者,发现高血清铜与心力衰竭之间存在关联[54]。血清铜锌比值升高与缺血性心脏病呈正相关[55]。类似地,在芬兰中老年男性群体

中,血清铜锌比值升高与心力衰竭风险增加相关^[56]。血清CP水平升高与患者心力衰竭风险增加及预后不良相关^[57]。另一项基于美国国家健康与营养调查的大规模横断面研究通过对5 139例成年人的数据分析发现,血清铜水平是心力衰竭的独立危险因素,血清铜浓度每升高1 $\mu\text{mol/L}$,心力衰竭的风险增加8%;这种关联在男性群体中尤为显著,提示了性别可能在铜代谢与心血管毒性中扮演重要角色^[58]。相反地,Elsherif等^[59]实验发现,在心力衰竭小鼠模型中持续5周的缺铜饮食导致心肌功能障碍,经4周补铜治疗后,缺铜小鼠的舒张功能、收缩功能以及 β -肾上腺素能刺激反应迟钝等症状均完全恢复。还有研究证实铜补充剂可部分逆转铁过载小鼠的病理变化,促进心脏功能正常化,并增强压力超负荷诱导的扩张型心肌病的心脏功能^[60]。

5 靶向铜代谢及铜死亡的心血管疾病潜在治疗策略

针对铜稳态失衡相关疾病的治疗主要围绕“铜死亡”机制展开,目前形成了以下各有侧重的研究方向。铜螯合剂通过高特异性结合并清除过量铜离子发挥作用,例如四硫代钼酸盐(tetra-molybdate, TTM)通过形成稳定的TTM-Cu-ATX1复合物,阻断铜向高尔基体的转运及其下游整合过程,并在载脂蛋白E缺陷型(ApoE^{-/-})小鼠模型中通过降低生物可利用铜和减轻血管炎症来抑制动脉粥样硬化^[61];三乙烯四胺和三苯环丙胺则分别被证实能改善糖尿病患者的心肌功能^[62]以及肥厚型心肌病患者的线粒体能量代谢^[63]。传统螯合剂存在导致必需金属流失、铜重新分布至大脑加剧神经毒性等不良反应,天然解毒剂(如姜黄素^[64])及新型微生物来源螯合剂(如甲烷杆菌素^[65]和粉草霉素^[66])因其更好的安全性而受到关注。铜伴侣蛋白小分子抑制剂不直接清除铜,而是靶向铜转运通路中的关键蛋白。例如化合物DCAC50通过阻断铜伴侣蛋白ATOX1和CCS的功能,特异性抑制癌细胞增殖并增强化疗敏感性^[67];鉴于ATOX1在动脉粥样硬化斑块中表达上调并通过与肿瘤坏死因子受体相关因子4相互作用促进血管炎症,以及CCS在心血管功能中的重要角色,铜伴侣蛋白小分子抑制剂为治疗心血管疾病提供了新靶点。铜离子载体重点补充铜缺乏,传统离子载体(如Elesclomol)因非靶向性输送可能导致氧化损伤,因此靶向离子载体金属补充剂如N-乙酰半乳糖胺修饰的Gal-Cu能实现铜向肝脏局部的转铁蛋白受体的特异性递送,最大限度减少对非靶器

官的影响,开辟了精准补铜新路径^[68]。纳米药物递送系统是前沿的精准治疗方向,例如Liu等^[69]开发的多功能纳米复合材料,能在动脉粥样硬化的弱酸性炎症环境中实现硫化铜光热疗法与化疗药物的协同精准递送。

6 小结与展望

铜作为人体必需微量元素,其稳态平衡对心血管健康至关重要。近年来研究发现,铜稳态失衡不仅通过氧化应激、能量代谢障碍和血管生成异常等机制参与心血管疾病发展,其特异性诱导的“铜死亡”更成为研究新热点。这一新发现的细胞死亡方式,为理解铜在高血压、动脉粥样硬化、DCM和心力衰竭等疾病中的作用提供了全新视角。尽管已初步揭示铜代谢与心血管疾病的复杂联系,并探索了铜螯合、铜伴侣蛋白分子抑制等治疗策略,但该领域仍面临挑战。未来需进一步阐明铜死亡的具体分子通路,开发组织特异性铜调控策略,推动铜代谢相关生物标志物的临床应用,深入探讨人群差异影响,并整合多组学数据构建调控网络。随着研究的深入,铜代谢调控有望成为心血管疾病防治的新突破口。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献声明:

武有萍负责文献检索和撰写;李秀珍负责文章的框架和审阅;龙明智负责文章的修改和设计。

Author's Contributions:

WU Youping is responsible for literature search and writing; LI Xiuzhen is responsible for the framework and review of the article; LONG Mingzhi is responsible for revising and designing the article.

[参考文献]

- [1] CHEN L Y, MIN J X, WANG F D. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 378
- [2] 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
- [3] YANG L F, YANG P P, LIP G Y H, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in cardiovascular disease therapeutics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(9): 573-585
- [4] LI X Z, LING J T, HU Q W, et al. Association of serum

- copper (Cu) with cardiovascular mortality and all-cause mortality in a general population: a prospective cohort study[J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 2138
- [5] ZENG X H, ZHOU L Q, ZENG Q F, et al. High serum copper as a risk factor of all-cause and cause-specific mortality among US adults, NHANES 2011–2014 [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1340968
- [6] WEI Y, ZHAO H S, LIU Z Q, et al. MOFs modulate copper trafficking in tumor cells for bioorthogonal therapy[J]. *Nano Lett*, 2024, 24(4): 1341–1350
- [7] LUTSENKO S, ROY S, TSVETKOV P. Mammalian copper homeostasis: physiological roles and molecular mechanisms[J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(1): 441–491
- [8] LIU W, FANG Y, XU P, et al. Cu-Fe bimetallic peroxide-based nanozyme with microenvironment-triggered cascade catalysis for synergistic hydroxyl radical, nitric oxide, and oxygen generation in trimodal wound infection therapy[J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32: 101912
- [9] DREISHPOON M B, BICK N R, PETROVA B, et al. FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(9): 105046
- [10] TSVETKOV P, DETAPPE A, CAI K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(7): 681–689
- [11] ZHU Z Y, ZHU K Y, ZHANG J, et al. Elucidating the evolving role of cuproptosis in breast cancer progression [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(12): 4872–4887
- [12] LIN C H, CHIN Y, ZHOU M, et al. Protein lipoylation: mitochondria, cuproptosis, and beyond [J]. *Trends Biochem Sci*, 2024, 49(8): 729–744
- [13] REN X J, YAN J M, ZHAO Q Y, et al. The Fe-S cluster assembly protein IscU2 increases α -ketoglutarate catabolism and DNA 5mC to promote tumor growth [J]. *Cell Discov*, 2023, 9: 76
- [14] SUN B, DING P, SONG Y H, et al. FDX1 downregulation activates mitophagy and the PI3K/AKT signaling pathway to promote hepatocellular carcinoma progression by inducing ROS production[J]. *Redox Biol*, 2024, 75: 103302
- [15] ATTAR N, CAMPOS O A, VOGELAUER M, et al. The histone H3-H4 tetramer is a copper reductase enzyme[J]. *Science*, 2020, 369(6499): 59–64
- [16] GALE J R, HARTNETT-SCOTT K, ROSS M M, et al. Copper induces neuron-sparing, ferredoxin 1-independent astrocyte toxicity mediated by oxidative stress [J]. *J Neurochem*, 2023, 167(2): 277–295
- [17] SKROTT Z, MAJERA D, GURSKY J, et al. Disulfiram's anti-cancer activity reflects targeting NPL4, not inhibition of aldehyde dehydrogenase[J]. *Oncogene*, 2019, 38(40): 6711–6722
- [18] ZHONG C B, QUE D D, YU W J, et al. Amine oxidase copper-containing 3 aggravates cardiac remodelling by generating hydrogen peroxide after myocardial infarction [J]. *J Pathol*, 2023, 260(2): 190–202
- [19] LI Q W, LIAO J Z, ZHANG K, et al. Toxicological mechanism of large amount of copper supplementation: effects on endoplasmic reticulum stress and mitochondria-mediated apoptosis by Nrf2/HO-1 pathway-induced oxidative stress in the porcine myocardium [J]. *J Inorg Biochem*, 2022, 230: 111750
- [20] GAGLANI P, DWIVEDI M, UPADHYAY T K, et al. A pro-oxidant property of vitamin C to overcome the burden of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a cross-talk review with Fenton reaction [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1152269
- [21] ZHU C Y, LI J L, SUN W Y, et al. Signaling mechanism of cuproptosis activating cGAS-STING immune pathway [J]. *JACS Au*, 2024, 4(10): 3988–3999
- [22] LIU M, DUDLEY S C Jr. Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(10): 907
- [23] 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
- [24] 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
- [25] GAN L, ZHAO J L, YAO P, et al. Adipocyte-derived small extracellular vesicles exacerbate diabetic ischemic heart injury by promoting oxidative stress and mitochondrial-mediated cardiomyocyte apoptosis [J]. *Redox Biol*, 2025, 79: 103443
- [26] XIAO Y, WANG T, SONG X, et al. Copper promotion of myocardial regeneration [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(10): 911–921
- [27] WANG T, XIAO Y, ZHANG J Y, et al. Dynamic regulation of HIF-1 signaling in the Rhesus monkey heart after ischemic injury [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 407
- [28] 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
- [29] 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
- [30] JIANG Y C, HUO Z Y, QI X L, et al. Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor theragnostic applications of copper complexes [J]. *Nanomedicine*, 2022, 17(5): 303-324
- [31] ZHANG L, JIANG Y H, FAN C D, et al. MCC950 attenuates doxorubicin-induced myocardial injury *in vivo* and *in vitro* by inhibiting NLRP3 - mediated pyroptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112133
- [32] 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
- [33] GUO H R, OUYANG Y J, YIN H, et al. Induction of autophagy *via* the ROS-dependent AMPK-mTOR pathway protects copper - induced spermatogenesis disorder [J]. *Redox Biol*, 2022, 49: 102227
- [34] XUE Q, YAN D, CHEN X, et al. Copper-dependent autophagic degradation of GPX4 drives ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2023, 19(7): 1982-1996
- [35] LI D L, LIU X M, PI W H, et al. Fisetin attenuates doxorubicin-induced cardiomyopathy *in vivo* and *in vitro* by inhibiting ferroptosis through SIRT1/Nrf2 signaling pathway activation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 808480
- [36] GAO W, HUANG Z, DUAN J F, et al. Elesclomol induces copper - dependent ferroptosis in colorectal cancer cells *via* degradation of ATP7A [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(12): 3527-3544
- [37] YAO B D, WANG Y, XU L, et al. Associations between copper and zinc and high blood pressure in children and adolescents aged 8-17 years: an exposure-response analysis of NHANES 2007 - 2016 [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 198(2): 423-429
- [38] HE P P, LI H, LIU C Z, et al. U-shaped association between dietary copper intake and new-onset hypertension [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(2): 536-542
- [39] LEWANDOWSKA M, SAJDAK S, MARCINIAK W, et al. First trimester serum copper or zinc levels, and risk of pregnancy-induced hypertension [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2479
- [40] MALEKAHMADI M, FIROUZI S, REZAYI M, et al. Association of zinc and copper status with cardiovascular diseases and their assessment methods: a review study [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(19): 2067-2078
- [41] LIU Y, MIAO J. An emerging role of defective copper metabolism in heart disease [J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 700
- [42] WANG L, ZHANG W, LI C, et al. Identification of biomarkers related to copper metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1): 31
- [43] CHEN Y F, QI R Q, SONG J W, et al. Sirtuin 7 ameliorates cuproptosis, myocardial remodeling and heart dysfunction in hypertension through the modulation of YAP/ATP7A signaling [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(11): 2161-2182
- [44] QIN Z Y, KONANIAH E S, NELTNER B, et al. Participation of ATP7A in macrophage mediated oxidation of LDL [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(6): 1471-1477
- [45] KOHNO T, URAO N, ASHINO T, et al. Novel role of copper transport protein antioxidant - 1 in neointimal formation after vascular injury [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(4): 805-813
- [46] LI H L, ZHAO L J, WANG T, et al. Dietary cholesterol supplements disturb copper homeostasis in multiple organs in rabbits: aorta copper concentrations negatively correlate with the severity of atherosclerotic lesions [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(1): 164-171
- [47] TASIC N, TASIC D, OTASEVIC P, et al. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis [J]. *Mil Med Pharm J Serbia*, 2015, 72(9): 801-806
- [48] WANG N, XU X W, LI H L, et al. Atherosclerotic lesion-specific copper delivery suppresses atherosclerosis in high-cholesterol - fed rabbits [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(24): 2671-2678
- [49] SEFEROVIĆ P M, PAULUS W J, ROSANO G, et al. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases [J]. *European J Heart Fail*, 2024: ejh.f.3347
- [50] DILLMANN W H. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124(8): 1160-1162
- [51] ZARGAR A H, SHAH N A, MASOODI S R, et al. Copper, zinc, and magnesium levels in non - insulin dependent diabetes mellitus [J]. *Postgrad Med J*, 1998, 74(877): 665-668
- [52] COOPER G J S, PHILLIPS A R J, CHOONG S Y, et al. Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation [J]. *Diabetes*, 2004, 53(9): 2501-2508
- [53] HUO S Q, WANG Q, SHI W, et al. ATF3/SPI1/SLC31A1 signaling promotes cuproptosis induced by advanced glycosylation end products in diabetic myocardial injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1667
- [54] 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
- [55] LAINE J T, TUOMAINEN T P, SALONEN J T, et al. Serum copper-to-zinc-ratio and risk of incident infection in men: the kuopio ischaemic heart disease risk factor study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(12): 1149-1156
- [56] 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
- [57] HAMDADAH M, FAN Y Y, WU Y P, et al. Prognostic value of elevated serum ceruloplasmin levels in patients with heart failure[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(12): 946-952
- [58] GUO X Y, WEI R, YANG G, et al. Serum copper and heart failure: a cross-sectional and in silico toxicological study[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2025, 25(12): 1850-1860
- [59] ELSHERIF L, WANG L P, 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
- [60] 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
- [61] WEI H, ZHANG W-J, MCMILLEN T S, et al. Copper chelation by tetrathiomolybdate inhibits vascular inflammation and atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 306-313
- [62] ZHANG S P, LIU H, AMARSINGH G V, et al. Restoration of myocellular copper-trafficking proteins and mitochondrial copper enzymes repairs cardiac function in rats with diabetes-evoked heart failure [J]. *Metallomics*, 2020, 12(2): 259-272
- [63] REID A, MILLER C, FARRANT J P, et al. Copper chelation in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Open Heart*, 2022, 9(1): e001803
- [64] ZHANG H A, KITTS D D. Turmeric and its bioactive constituents trigger cell signaling mechanisms that protect against diabetes and cardiovascular diseases[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(10): 3785-3814
- [65] KENNEY G E, DASSAMA L M K, PANDELIA M E, et al. The biosynthesis of methanobactin[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1411-1416
- [66] GONG B, BAI E H, FENG X Q, et al. Characterization of chalkophomycin, a copper (II) metallophore with an unprecedented molecular architecture [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(49): 20579-20584
- [67] INKOL J M, POON A C, MUTSAERS A J. Inhibition of copper chaperones sensitizes human and canine osteosarcoma cells to carboplatin chemotherapy[J]. *Vet Comparative Oncology*, 2020, 18(4): 559-569
- [68] SU T A, SHIHADIH D S, CAO W, et al. A modular ionophore platform for liver-directed copper supplementation in cells and animals[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(42): 13764-13774
- [69] LIU S, ZHAO Y, SHEN M L, et al. Hyaluronic acid targeted and pH-responsive multifunctional nanoparticles for chemophothermal synergistic therapy of atherosclerosis [J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(4): 562-570
- (收稿: 2025-10-27; 修回: 2026-01-04; 录用: 2026-01-05)
(本文编辑: 蒋 莉)

(上接第465页)

- [58] FULLAM S, O'DOWD S, O'CONNOR A. Blood biomarkers of Alzheimer's disease: important considerations for use in clinical practice [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(1): 205-206
- [59] MARKSTEINER J, DEFRANCESCO M, HUMPEL C. Saliva tau and phospho-tau-181 measured by lumipulse in patients with Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1014305
- [60] GAO F, DAI L B, WANG Q, et al. Chinese ADNI study: Characteristic AD biomarkers precisely predicts Alzheimer's dementia: China Aging and Neurodegenerative Initiative (CANDI) study [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(S15): e074714
- [61] LI L L, YU X F, SHENG C, et al. A review of brain imaging biomarker genomics in Alzheimer's disease: implementation and perspectives [J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 42
- (收稿: 2025-07-25; 修回: 2025-09-07; 录用: 2025-09-15)
(本文编辑: 陈汐敏)