

铜与衰老相关疾病的研究进展

荣佳慧¹, 蔡建升², 张志勇¹

(1. 广西医科大学公共卫生学院, 南宁 530021; 2. 桂林医学院公共卫生学院, 桂林 541199)



张志勇, 医学博士, 二级教授, 博士生导师, 原桂林医学院党委书记, 广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室负责人、广西重点学科“劳动卫生与环境卫生学”学科带头人、“环境与健康”八桂学者团队负责人。兼任教育部高等学校公共卫生与预防医学类专业教学指导委员会委员、中华预防医学会公共卫生教育分会常委、广西公共卫生与预防医学专业教指委主任委员、广西医学会医学教育分会主任委员等社会职务。主要研究方向为环境与健康。主持国家自然科学基金7项, 省部级科研课题12项, 在国内外高质量学术期刊公开发表论文200余篇, SCI收录60余篇, 荣获广西科技进步奖6项, 获得全国优秀教师、广西优秀专家, 广西高等学校教学名师及广西“五一”劳动奖章等荣誉称号。主编出版第8、第9版《环境卫生学》及第3版《现代环境卫生学》。

摘要 铜是必需微量元素, 参与多种生物过程, 包括抗氧化防御、神经肽合成和免疫功能。然而, 铜也是有毒金属, 参与氧化应激和炎症反应。目前, 人体内铜是否促进衰老相关疾病的发展仍不明确。本文就铜在人体中的来源和吸收、铜的毒性机制以及铜毒性对特定衰老相关疾病的影响进行综述。

关键词 铜; 衰老; 氧化应激; 炎症

中图分类号: R339.38 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)11-1518-06

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.012

Research progress of copper and aging-related diseases

RONG Jiahui¹, CAI Jiansheng², ZHANG Zhiyong¹. (1. School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract Copper is an essential trace element involved in a variety of biological processes, including antioxidant defense, neuropeptide synthesis, and immune function. However, copper is also a toxic metal, involved in oxidative stress and inflammation. At present, it is still unclear whether copper in the human body promotes the development of aging-related diseases. The review focuses on this topic and discusses the sources and absorption of copper in the human body, mechanisms of copper toxicity, and the effects of copper toxicity on specific aging-related diseases.

Keywords copper; aging; oxidative stress; inflammation

在全球范围内, 人类人口正在迅速老龄化, 但我们的健康寿命(没有疾病的寿命)并没有增加。加速衰老是许多疾病的危险因素, 包括心脏病、慢性呼吸系统疾病、抑郁症和癌症等, 这些与年龄相关的疾病在很大程度上被视为与衰老过程不同的独特疾病^[1]。大多数衰老相关生物标志物, 如可溶性炎症介质、激素、自由基、抗氧化剂、宏量和微量

营养素, 都可以通过微创的手段, 在外周血测量出来。这些生物标志物可能与临床实践相关, 以帮助临床医生早期检测残疾或早期疾病。在血清微量营养素中, 必需微量元素与衰老密切相关^[2]。

铜是一种必需微量元素, 它是许多氧化还原酶的辅因子, 铜蓝蛋白是最丰富的铜依赖性铁氧化酶, 具有铜依赖性氧化活性。除了在铁代谢中的作

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82460629); 广西重大科技专项资助项目(No.AA22096026)

[通信作者] 张志勇, E-mail: rpazz@163.com

[收稿日期] 2024-08-06

用外,人体对铜的需求还源于其参与多种生物过程,包括抗氧化防御、神经肽合成和免疫功能^[3]。铜缺乏可能导致胎儿心血管系统发育受损、骨骼畸形以及婴儿期及以后持续的神经和免疫异常,成年后,长期的边际铜缺乏与胆固醇代谢的改变相关^[4]。尽管铜是人体必需的微量营养素,但高浓度的铜是有毒的。这种金属的过载容易导致芬顿型氧化还原反应,导致氧化细胞损伤和细胞死亡^[5]。近年来,越来越多的研究表明,铜与衰老以及衰老相关疾病密切相关^[2,6-7]。本文从人体内铜的来源和吸收、铜毒性的机制以及铜毒性对特定衰老疾病的影响3个部分内容回顾铜与衰老以及相关疾病的影响。

1 人体内铜的来源和吸收

铜在日常生活中来源主要包括杀菌剂、杀虫剂、矿物质补充剂和食品营养添加剂等^[3]。近年来,随着农业、工业、医疗工业和金属加工活动的增加,铜已大量排入生态系统。环境中铜含量的持续增加导致水和土壤中铜含量增加。因此,铜可以通过摄入受污染的食物和饮用水进入食物链并在人和动物体内积累。

人类和动物摄入铜的最常见方式是食物和水。铜含量高的食物包括海鲜(0.3~16 mg/kg)、肉和内脏(157 mg/kg)和土豆(0.48~16 mg/kg)。此外,在铜容器中烹饪也会增加食物中的铜含量,随着烹饪时间的延长,4 h后汤中的铜的含量是铜火锅初始烹饪阶段的2倍多^[3]。世界卫生组织(WHO)发布的《饮用水水质指南》(第4版)规定,铜的限值为2.0 mg/L,中国《饮用水水质标准》(GB 5749-2006)规定铜的限值为1.0 mg/L^[6]。随着环境中铜含量的不断增加以及储存和运输设施用于铜水传输,饮用水中的铜含量显著增加。然而,通过膳食和饮水摄入2~3 mg/d的铜是安全的,可充分防止铜缺乏。饮食过量导致的铜毒性通常不被认为是一个广泛的健康问题,这可能是控制铜吸收和排泄的稳态机制的结果。

铜的有效吸收范围为12%~60%,这取决于铜摄入量、饮食、遗传因素和人体内的铜状况。铜的吸收主要发生在小肠,但也发生在胃和远端肠^[8]。一旦铜穿过肠腔,它就通过门静脉循环输送到肝脏,通过外周循环输送到组织,或分泌到胆汁中进行排泄^[9]。胆汁中只有10%~15%的铜被重新吸收,多余的铜在粪便中被排出,但在尿液、唾液和呼吸道中也有少量被排出。一旦进入肠细胞,铜就会

通过血流被带到组织中,同时作为铜离子(Cu^{2+})结合到白蛋白和低分子量铜-组氨酸复合物中。铜也会通过铜转运蛋白进入肝细胞细胞质,在肝细胞细胞质,铜被直接整合或由胞浆伴侣护送至特定的细胞器和蛋白质,以供使用、分配、储存或排出^[9]。关于铜吸收的另外一个特点是,有机铜,即铜与蛋白质结合的食物铜,与饮用水或矿物质补充剂中消耗的无机铜相比,处理方式不同。食物中的铜由肝脏处理,不允许过量释放到血液中。而无机铜在很大程度上绕过肝脏,并立即进入血液中^[10]。

2 铜毒性的机制

在生育期,铜的“正常”储存为诸如出血或严重饮食限制和饥饿等事件提供了储备,从而保护了个体早年的健康。因此,充足的铜对促进生命健康非常重要^[11]。然而,当年龄超过50岁后,机体对过高水平的游离铜的调节能力降低^[7],即体内铜浓度过高,不能及时排除,高铜体内负荷可促进氧化损伤和炎症水平。铜氧化损伤的有害影响在生命早期并不明显,但这些有害影响会逐渐累积,并随年龄增长而加重,诱导许多衰老疾病发生。在动物模型和人类的病理条件下,氧化应激反应增强、持续炎症状态和铜超载已被证明^[5]。因此,本文主要关注铜过量与衰老的关系。

2.1 氧化损伤与铜的作用

在生物系统中,铜离子大多处于 Cu^+ (亚铜,还原)或 Cu^{2+} (铜,氧化)状态。此外,这些状态之间的转换产生羟基自由基,羟基自由基对参与能量代谢、呼吸和DNA合成的不同细胞酶活性至关重要^[8]。铜和亚铜离子可以在氧化和还原反应中起作用,铜可以通过两种机制诱导氧化应激。首先,它可以通过类似Fenton反应直接催化活性氧(ROS)的形成。在超氧阴离子自由基或生物还原剂如抗坏血酸或谷胱甘肽存在下, Cu^{2+} 可还原为 Cu^+ , Cu^+ 能够通过类似Fenton反应分解过氧化氢来催化活性羟基自由基的形成^[12]。其次,暴露于高水平的铜会显著降低谷胱甘肽水平。谷胱甘肽可以通过直接螯合金属来抑制铜毒性,并将其保持在还原状态,使其无法用于氧化还原循环。铜稳态的破坏可能通过消耗谷胱甘肽水平导致氧化还原平衡向氧化性更强的环境转变。谷胱甘肽的耗竭可能会增强ROS的细胞毒性作用,并使金属更具催化活性,从

而产生更高水平的ROS。谷胱甘肽耗竭后铜毒性的大幅增加清楚地表明,谷胱甘肽是一种重要的细胞抗氧化剂,对铜毒性起作用^[5,12]。ROS水平的升高会对内源性中和抗氧化剂产生压倒性的影响,导致氧化应激增加,并对蛋白质、碳水化合物、脂质、DNA和酶造成损害。

2.2 炎症与铜的作用

炎症是免疫系统触发的一系列复杂反应的产物,作为对组织损伤的保护性生理反应,以破坏和清除有害物质和受损细胞,从而促进组织修复。然而,如果炎症的诱因持续存在,或者如果某些控制关闭炎症过程的机制失效,炎症可导致各种疾病,如心血管疾病、癌症、糖尿病、慢性肾脏疾病、非酒精性脂肪肝以及自身免疫和神经退行性疾病^[13]。

越来越多的证据表明,铜具有促炎作用。作为一种促炎特征因素,铜可以增加促炎因子的表达,如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8等白细胞介素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶-2^[3]。过量的铜暴露可上调促炎症细胞因子,增加炎症介质的分泌,并通过多种分子和细胞信号通路,如NF- κ B通路、MAPKs通路和JAK-STAT通路,下调各种器官中的抗炎细胞因子,以激活炎症反应^[3]。

3 铜与衰老相关疾病

3.1 铜与阿尔兹海默病(AD)

AD是一种原发性神经退行性疾病,具有隐匿性发作和渐进性加重的特点。 β -淀粉样蛋白(A β)沉积形成老年斑块和tau蛋白过度磷酸化形成神经纤维缠结是AD的病理特征。铜与AD密切相关已经被广泛证明,铜在A β 斑块内积累,A β 斑块中观察到铜水平大约在390 μ mol/L,而年龄匹配的认知正常者大脑铜的浓度约为79 μ mol/L^[14]。铜毒性会导致空间记忆和神经肌肉协调受损、星形胶质细胞肿胀、脉络丛铜沉积和神经元变性。这些改变会引发AD相关症状,例如空间记忆和神经肌肉协调受损会导致行走和导航困难,星形胶质细胞肿胀会导致脑水肿,脉络丛受损会导致脑脊液发生变化,可能导致脑内压力过大,神经元变性会导致神经元死亡^[15]。动物实验进一步证实,铜促进淀粉样前体蛋白(APP)的上调和A β 分泌^[16]。

铜和A β 参与AD的发病。大脑Cu²⁺的异常稳态可能通过促进A β 沉积的形成和引发ROS物种的

生成,从而导致氧化应激、神经毒性,最终导致认知障碍,由此产生AD的病理生理学^[17]。已有报道表明,铜与A β 具有极高的亲和力结合,诱导低聚物形成和纤维斑块聚集。铜通过不同的组氨酸残基以极高的亲和力与A β 结合,并导致A β 聚集和原纤维形成。除了A β 外,tau蛋白也被报道与铜结合。Tau蛋白与铜结合时表现出氧化还原活性,对脑组织造成氧化损伤^[18]。

铜过量也会引起神经炎症,Cu²⁺可导致炎症因子释放或小胶质细胞介导的神经毒性^[5]。A β 或Cu²⁺均可单独导致炎症因子释放或小胶质细胞介导的神经毒性。因此,AD大脑中的小胶质细胞激活可能与Cu²⁺和A β 之间的相互作用高度相关。低密度脂蛋白受体相关蛋白1(LRP1)是载脂蛋白E和A β 的主要受体,LRP1通过调节JNK和NF- κ B信号通路抑制小胶质细胞激活。当小鼠原代小胶质细胞中低密度脂蛋白受体相关蛋白被敲除时,会导致JNK和NF- κ B通路的激活,并相应增强对脂多糖的敏感性,从而产生促炎细胞因子^[19]。有趣的是,铜可以显著下调LRP1的表达^[20],这表明铜过载可能通过靶向AD大脑中的LRP1来促进神经炎症。同样,微量铜被认为有助于胆固醇喂养小鼠大脑中APP表达和TNF- α 表达,这表明铜和胆固醇可能协同参与A β 沉积和神经炎症,从而加剧神经退行性变^[16]。

除了与上述机制外,铜诱导细胞死亡的机制引起了研究人员的兴趣。当Cu²⁺的稳态被破坏时,这种失衡可通过多种途径触发细胞毒性并诱导细胞死亡,包括ROS积累、蛋白酶体抑制和线粒体功能障碍^[21]。铜依赖性死亡是通过铜与三羧酸循环的脂酰化组分直接结合而发生的。这导致脂质化蛋白聚集和随后的铁硫簇蛋白丢失,从而导致蛋白毒性应激并最终导致细胞死亡^[22]。然而,铜诱导细胞死亡的表型及其信号级联的调控机制仍有待进一步探索。鉴于在AD大脑的脆弱部位观察到铜负荷增加,针对铜中毒可能会为抗AD策略的发展提供新的思路^[18]。

大脑中铜浓度的测量十分困难,为了确定在AD患者中的铜水平,必须使用辅助方法(例如血清铜),该方法可能成为AD的诊断工具^[14]。大多数证据表明,AD患者血清中的铜和不稳定性铜水平高于健康对照^[14,23]。此外,在血清或血浆铜水平增加预示着认知得分更差和认知下降更快^[24]。尽管多数研究表明,铜与AD存在正相关关系,必须注意的是,AD中铜含量变化的存在、方向、幅度和相关性

存在争议^[25],仍需要更多的研究来证实铜与AD之间的潜在机制。

3.2 铜与其他神经退行性疾病

帕金森氏病(PD)、亨廷顿氏病(HD)和肌萎缩性侧索硬化症(ALS)都是神经退行性疾病。它们都与错误折叠的蛋白质形成包裹体有关。这些包裹体的形成依赖于铜^[7]。已有证据表明,铜参与多种神经退行性疾病^[26-28]。

PD是一种逐渐发展的神经退行性疾病,其特征是运动协调性丧失以及非运动特征。尽管PD的确切病理生理学尚不清楚,但氧化应激和线粒体功能障碍在疾病进展中起着广泛的作用^[29]。铜浓度的增加与PD有关,流行病学研究发现单独或与其他金属混合接触铜的职业暴露与患PD的风险增加相关^[30]。目前,铜与PD关联的数据有限,但现有证据谨慎地支持了这种铜在PD中的病因作用^[26]。

HD是一种以进行性运动、认知和精神退化为特征的神经退行性疾病。HD是由亨廷顿蛋白中的聚谷氨酰胺膨胀引起的,这导致该蛋白的错误折叠和聚集。氧化损伤和线粒体功能障碍也与HD的发病有关^[26]。HD患者脑中的铜水平可能会增加,原因可能是神经保护性铜蛋白的表达增加、铜稳态蛋白的表达改变以及含有铜结合位点的突变亨廷顿蛋白的积累^[26]。铜与亨廷顿蛋白的N端片段结合,加速亨廷顿蛋白N端片段的原纤维化,此外,铜还可以改变脑能量代谢直接参与HD的发病机制^[31]。

ALS也称为“Lou Gehrig病”,是一种以上下运动神经元丢失和肌肉萎缩为特征的神经退行性疾病,病因极其复杂。对于高或低水平的铜是ALS的原因还没有达成共识,高水平铜和低水平铜均与ALS相关^[32-33]。线粒体中的铜被认为在ALS的病理生理学中发挥作用,因为线粒体功能障碍和代谢缺陷是ALS运动神经元退化的重要标志。尽管在ALS的发展过程中没有报道铜诱导的线粒体功能障碍的直接证据,但某些铜依赖性酶的变化已显示通过调节线粒体功能触发神经元死亡。铜水平的失衡可能是ALS关键,因为铜积累会对正常的细胞功能产生不利影响^[28]。

3.3 铜与糖尿病

糖尿病是一种碳水化合物代谢紊乱,由于胰岛素抵抗导致生物体内的糖不能充分代谢产生能量。未经充分治疗的糖尿病的特点是由胰岛素作用、胰岛素分泌或两者缺陷引起的脂肪、蛋白质和碳水化合物代谢的紊乱^[34]。铜被认为与糖尿病的进展和发

病有关,有研究发现糖尿病患者的血浆铜浓度明显高于对照^[35]。在动物模型中发现,铜与糖基化蛋白相互作用,产生神经病变,这是人类糖尿病的并发症之一。令人信服的是,在动物实验中也观察到铜螯合剂治疗促进成年大鼠胰腺管的内分泌细胞再生,降低了糖尿病小鼠的胰岛素抵抗并改善了葡萄糖耐受性^[36]。此外,动物实验也发现在糖尿病大鼠模型中铜代谢异常,而患有心力衰竭的糖尿病大鼠通过铜螯合剂曲恩汀治疗得到了极大的改善。同样在临床试验中也观察到糖尿病患者的左心室肥厚通过铜螯合剂曲恩汀治疗得以减轻^[37]。

铜离子可以通过介导电子转移促进ROS的产生,对糖尿病大鼠的研究表明,铜的摄入增加会导致肾功能紊乱和氧化应激^[38]。此外,铜含量的增加会影响抗氧化系统的平衡,过量的铜可能会取代酶中的锌,从而诱导糖尿病患者的氧化应激。ROS物质可以改变信号转导的参数,如胰岛素分泌、胰岛素作用和细胞增殖或细胞死亡,使胰岛素受体和葡萄糖转运系统之间的信号通路失活,导致糖尿病患者胰岛素抵抗的发展^[39]。

3.4 铜与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种与血管壁内膜层脂质沉积相关的炎症性疾病,导致血管闭塞并促进心血管疾病的发展。动脉粥样硬化形成的不稳定状态可能会促进斑块脱落并导致血管壁损伤,其主要临床表现包括缺血性心脏病、缺血性脑卒中和外周动脉疾病。动脉粥样硬化的发展取决于促炎刺激与抗炎和抗氧化防御机制之间的平衡^[40]。

过量铜引起的氧化应激导致脂质代谢紊乱,从而使内膜层脂质沉积,导致动脉粥样硬化^[21]。Cu²⁺在氧化态和还原态之间循环,可增强ROS的产生,降低谷胱甘肽和总巯基含量,并增加蛋白质氧化和脂质过氧化。此外,同型半胱氨酸水平升高是动脉粥样硬化的一个已知危险因素,铜可以和同型半胱氨酸的相互作用产生氧化应激并氧化低密度脂蛋白(LDL)。同时,铜蓝蛋白也能与LDL相互作用并使其氧化^[40],氧化LDL可启动动脉粥样硬化。动物实验提供了铜导致动脉粥样硬化的证据,在动物实验中使用铜拮抗剂四硫钼酸盐观察到抗血管生成作用、抗炎作用以及抑制新生内膜血管增厚作用^[39]。

3.5 铜与其他衰老相关性疾病

癌症、纤维化、自身免疫疾病都是衰老相关的疾病^[11]。铜还可能与纤维化、癌症有关。在动物实验中观察到,服用四硫钼酸盐在小鼠肺和肝中具有

抗纤维化作用,抗癌作用和对自身免疫性疾病的抑制作用^[41-42]。然而,到目前为止,关于铜和癌症的报道还不多,但由于铜会促进氧化应激和炎症反应,因此它很可能会发挥作用^[40]。

4 总 结

总之,衰老过程可以被理解为年轻和(或)成年阶段(以生长和繁殖作为驱动信号)渐进切换为老年阶段(以维护和修复作为驱动信号)。这个过程有激素和炎症介质等发生变化,从而影响血浆中铜的水平。铜的毒性很有可能在部分人群中发生,增加游离铜暴露可能会大大加快衰老过程中的认知丧失。通过减少含有铜补充剂的摄入,减少肉类摄入,避免饮用含铜量较高的水可降低游离铜所致的疾病风险。

参考文献:

- [1] RUTLEDGE J, OH H, WYSS-CORAY T. Measuring biological age using omics data[J]. *Nature reviews genetics*, 2022, 23(12): 715-727.
- [2] MALAVOLTA M, PIACENZA F, BASSO A, et al. Serum copper to zinc ratio: relationship with aging and health status[J]. *Mechanisms of ageing and development*, 2015, 151: 93-100.
- [3] DENG H D, ZHU S, YANG H R, et al. The dysregulation of inflammatory pathways triggered by copper exposure[J]. *Biological trace element research*, 2023, 201(2): 539-548.
- [4] WIĘCEK S, PAPROCKA J. Disorders of copper metabolism in children-a problem too rarely recognized[J]. *Metabolites*, 2024, 14(1): 38.
- [5] SAILER J, NAGEL J, AKDOGAN B, et al. Deadly excess copper[J]. *Redox biology*, 2024, 75: 103256.
- [6] ZHANG Y, ZHAO C, ZHANG H, et al. Integrating transcriptomics and behavior tests reveals how the *C. elegans* responds to copper induced aging[J]. *Ecotoxicology and environmental safety*, 2021, 222: 112494.
- [7] BREWER G J. Risks of copper and iron toxicity during aging in humans[J]. *Chemical research in toxicology*, 2010, 23(2): 319-326.
- [8] TISATO F, MARZANO C, PORCHIA M, et al. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies[J]. *Medicinal research reviews*, 2010, 30(4): 708-749.
- [9] CHEN L Y, MIN J X, WANG F D. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2022, 7(1): 378.
- [10] BREWER G J. The risks of free copper in the body and the development of useful anticopper drugs[J]. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 2008, 11(6): 727-732.
- [11] BREWER G J. Iron and copper toxicity in diseases of aging, particularly atherosclerosis and Alzheimer's disease[J]. *Experimental biology and medicine*, 2007, 232(2): 323-335.
- [12] ANDRÉS C M C, PÉREZ DE LA LASTRA J M, JUAN C A, et al. Impact of reactive species on amino acids-biological relevance in proteins and induced pathologies[J]. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23(22): 14049.
- [13] FRANCESCHI C, GARAGNANI P, PARINI P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases[J]. *Nature reviews endocrinology*, 2018, 14(10): 576-590.
- [14] MATHYS Z K, WHITE A R. Copper and Alzheimer's disease[J]. *Advances in neurobiology*, 2017, 18: 199-216.
- [15] PATEL R, ASCHNER M. Commonalities between copper neurotoxicity and Alzheimer's disease[J]. *Toxics*, 2021, 9(1): 4.
- [16] YAO D, JING T, NIU L, et al. Amyloidogenesis induced by diet cholesterol and copper in a model mouse for Alzheimer's disease and protection effects of zinc and fluvastatin[J]. *Brain research bulletin*, 2018, 143: 1-8.
- [17] SINGH S K, BALENDRA V, OBAID A A, et al. Copper-mediated β -amyloid toxicity and its chelation therapy in Alzheimer's disease[J]. *Metallomics: integrated biometal science*, 2022, 14(6): mfac018.
- [18] DOROSZKIEWICZ J, FARHAN J A, MROCZKO J, et al. Common and trace metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *International journal of molecular sciences*, 2023, 24(21): 15721.
- [19] YANG L Y, LIU C C, ZHENG H H, et al. LRP1 modulates the microglial immune response via regulation of JNK and NF- κ B signaling pathways[J]. *Journal of neuroinflammation*, 2016, 13(1): 304.
- [20] HSU H W, RODRIGUEZ-ORTIZ C J, LIM S L, et al. Copper-induced upregulation of microRNAs directs the suppression of endothelial LRP1 in Alzheimer's disease model[J]. *Toxicological sciences*, 2019, 170(1): 144-156.
- [21] 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 & disease*, 2023, 14(2): 105.
- [22] 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.
- [23] SCOLARI GROTTO F, GLASER V. Are high copper levels related to Alzheimer's and Parkinson's diseases? A systematic review and meta-analysis of articles published between 2011 and 2022[J]. *Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*, 2024, 37(1): 3-22.
- [24] GONG Z L, SONG W L, GU M J. Serum copper and zinc concentrations and cognitive impairment in older adults aged 60 years and older[J]. *Biological trace element research*, 2022, 200(4): 1495-1501.
- [25] HO T, AHMADI S, KERMAN K. Do glutathione and copper interact to modify Alzheimer's disease pathogenesis? [J]. *Free radical biology & medicine*, 2022, 181: 180-196.
- [26] FOX J H, KAMA J A, LIEBERMAN G, et al. Mechanisms of copper ion mediated Huntington's disease progression[J]. *PLoS one*, 2007, 2(3): e334.
- [27] ABDEEN A H, TRIST B G, DOUBLE K L. Empirical evidence for biometal dysregulation in Parkinson's disease from a systematic review and Bradford Hill analysis[J]. *NPJ Parkinson's disease*, 2022, 8(1): 83.
- [28] CHEN Q Y, WU P, WEN T, et al. Association of cerebral spinal fluid copper imbalance in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2022, 14: 970711.
- [29] PYATHA S, KIM H, LEE D, et al. Association between heavy metal exposure and parkinson's disease: A review of the mechanisms related to oxidative stress[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12).
- [30] GONZALEZ-ALCOCER A, DUARTE-JURADO A P, SOTO-DOMINGUEZ A, et al. Unscrambling the role of redox-active biometals in dopaminergic neuronal death and promising metal chelation-based therapy for parkinson's disease[J]. *International journal of molecular sciences*, 2023, 24(2): 1256.
- [31] ZHONG G C, WANG X Y, LI J Q, et al. Insights into the role of copper in neurodegenerative diseases and the therapeutic potential of natural compounds[J]. *Current neuropharmacology*, 2024, 22(10): 1650-1671.
- [32] JANG D G, DOU J F, KOUBEK E J, et al. Multiple metal exposures associate with higher amyotrophic lateral sclerosis risk and mortality independent of genetic risk and correlate to self-reported exposures: a case-control study [J]. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2024: jnnp-2024-333978.
- [33] QIN X, WU P, WEN T, et al. Comparative assessment of blood Metal/metalloid levels, clinical heterogeneity, and disease severity in amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. *Neurotoxicology*, 2022, 89: 12-19.
- [34] BJØRKLUND G, DADAR M, PIVINA L, et al. The role of zinc and copper in insulin resistance and diabetes mellitus[J]. *Current medicinal chemistry*, 2020, 27(39): 6643-6657.
- [35] WANG D M, YE H, LIU S Y, et al. Sex- and age-specific associations of serum essential elements with diabetes among the Chinese adults: a community-based cross-sectional study[J]. *Nutrition & metabolism*, 2024, 21(1): 44.
- [36] TANAKA A, KANETO H, MIYATSUKA T, et al. Role of copper ion in the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *Endocrine journal*, 2009, 56(5): 699-706.
- [37] FARRANT J, DODD S, VAUGHAN C, et al. Rationale and design of a randomised trial of trientine in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2023, 109(15): 1175-1182.
- [38] GALHARDI C M, DINIZ Y S, FAINE L A, et al. Toxicity of copper intake: lipid profile, oxidative stress and susceptibility to renal dysfunction[J]. *Food and chemical toxicology*, 2004, 42(12): 2053-2060.
- [39] WANG D, TIAN Z Y, ZHANG P, et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease[J]. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2023, 163: 114830.
- [40] YANG S J, LI Y J, ZHOU L J, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in atherosclerosis: metabolism, mechanisms and potential therapeutic strategies[J]. *Cell death discovery*, 2024, 10(1): 25.
- [41] ASKARI F K, DICK R, MAO M, et al. Tetrathiomolybdate therapy protects against concanavalin a and carbon tetrachloride hepatic damage in mice[J]. *Experimental biology and medicine*, 2004, 229(8): 857-863.
- [42] LI N, WAN Y, CHEN G D, et al. Multitargeting strategy using tetrathiomolybdate and lenvatinib: maximizing anti-angiogenesis activity in a preclinical liver cancer model [J]. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 2023, 23(7): 786-793.

本文引用格式:

荣佳慧,蔡建升,张志勇.铜与衰老相关疾病的研究进展[J].*广西医科大学学报*,2024,41(11): 1518-1523.DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.012

RONG J H, CAI J S, ZHANG Z Y. Research progress of copper and aging-related diseases[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(11): 1518 -1523. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.012