



基于铜稳态重要性探讨铜死亡在肝豆状核变性中的发生机制

贾淑培¹, 杨文明¹综述, 于顾然²审校

摘要: 铜的作用在机体的生理活动中具有非常重要的地位。由于各种原因导致的铜代谢障碍引起的体内铜稳态异常会表现为铜缺乏或铜过量,从而产生一系列病理过程,最终导致细胞损害死亡、器官功能异常。铜死亡作为一种新的细胞死亡机制已被发生及证实,其发生与铜过载有关,目前在肝豆状核变性中证实了铜死亡的存在,这对于未来我们研究铜代谢障碍疾病的损伤机制及治疗有重要的意义。

关键词: 铜死亡; 铜代谢障碍; 肝豆状核变性

中图分类号:R742.4 **文献标识码:**A

Mechanism of cuproptosis in Wilson's disease based on the importance of copper homeostasis JIA Shupe, YANG Wenming, YU Guran. (The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230021, China)

Abstract: Copper plays a very important role in the physiological activities of the body. Copper metabolism disorders due to various reasons can disrupt the copper homeostasis of the body to cause a deficiency or excess of copper, resulting in a series of pathological processes that eventually lead to cell death and organ dysfunction. Cuproptosis, a newly discovered cell death mechanism, is related to copper overload. Cuproptosis has been confirmed in Wilson's disease, which is of great significance for future research on the mechanism and treatment of copper metabolism disorders.

Key words: Cuproptosis; Copper metabolism disorder; Hepatolenticular degeneration

铜作为必须微量元素,在人体中具有非常重要的生理功能,研究推荐成年人每日铜摄入量为 2 ~ 3 mg^[1]。铜在机体参与铜酶形成,作为生物酶的重要辅因子,参与线粒体呼吸链、氧化还原、能量代谢、神经递质合成等多种生理过程。铜缺乏时由于上述生理功能异常,可产生一系列临床表现:血液系统可表现为贫血、中性粒细胞及 T 淋巴细胞减少;皮肤黏膜系统可表现为皮肤毛发色素减少、皮疹;中枢神经系统受累可见精神发育迟滞、脊髓病变^[2]以及周围神经病变^[3];骨骼系统异常可出现自发性骨折等。铜过量时,游离铜离子也会对细胞造成损害。铜过量产生的铜中毒按发生原因可分为原发性和继发性,前者主要由遗传性代谢缺陷引起,后者多源于外源性铜暴露或潜在病理过程,包括饮食来源、工业污染、接触过量杀虫剂等,此外锌元素的缺乏也会造成机体铜过量。大规模调查研究显示了铜在机体生理病理过程中的重要性,如铜摄入量增加与机体衰老程度呈正相关性^[4]、与卒中风险呈负相关^[5]、与认知功能减退呈负相关^[6]。由此我们关注铜参与的生理病理机制及维持铜稳态的重要意义。

1 机体铜稳态的重要性

机体对于铜的摄入和排出,一般维持相对动态平衡。从机体最小单位来看,细胞内外的平衡依赖细胞膜内外铜离子的转运体,其中最重要的两个当属 ATP7A 和 ATP7B。其中 ATP7A 基因产物为铜转运蛋白 α 链,属于 P 型铜转运 ATP 酶,在铜跨膜转运中发挥重要作用,ATP7A 主要在肠、肾、脑、心、肺

表达,在肝脏中几乎没有,由于其突变导致肠黏膜铜吸收障碍,铜不能转运至细胞间液及血液循环,导致体内铜缺乏及脑和结缔组织等各种铜依赖酶的功能障碍;与 ATP7A 表达不同,ATP7B 主要在肝细胞中表达,并在铜的跨膜转运中起作用。ATP7B 蛋白功能的缺乏或降低导致肝细胞向胆汁中的铜排泄减少。二者共同作用下保证机体铜的动态平衡。鉴于铜对机体的“双刃剑”作用,维持铜稳态对机体正常生理功能的十分重要。铜稳态异常实质上就是铜代谢平衡被打破,其原因可能涉及基因突变、机体衰老、环境及外源性物质影响等。已知细胞自身具有调节铜稳态的作用,其作用通过介导铜出入的转运体、螯合铜的生物分子及铜伴侣蛋白实现。在体液及细胞中的铜一般不以游离状态存在^[7],如哺乳动物血清中主要的含铜蛋白是铜蓝蛋白,这是一种主要在肝脏中合成的糖基化多铜铁氧化酶,携带 95% 的总血清铜。饮食摄入铜后主要在胃和十二指肠近端吸收,铜的摄取主要由铜转运体受体 1 (ctrl1) 介

收稿日期:2023-02-11;修订日期:2023-03-15

基金项目:国家自然科学基金项目(81973825);国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2019XZZX-NB001)

作者单位:(1. 安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230021;2. 江苏省中医院,江苏 南京 210029)

通信作者:杨文明, E-mail: yangwm8810@126.com; 于顾然, E-mail: dr.ygrdf@163.com

导, Ctr1 在哺乳动物中广泛表达, 在肝、肾和肠最高。进入空肠与白蛋白结合, 铜经肠黏膜吸收, 后通过门静脉循环转运至肝细胞, 在肝细胞中与铜蓝蛋白受体结合, 储存在肝脏中。大多数新吸收的铜保留在胞质溶胶中, 与谷胱甘肽、金属硫蛋白结合, 金属硫蛋白和谷胱甘肽参与细胞内螯合和储存过量铜的主要分子。而细胞内铜的转运由铜伴侣蛋白协助完成, 铜伴侣蛋白使铜穿梭于特定的细胞靶点, 将铜引导至铜依赖性酶, 从而避免对其他细胞成分产生毒性。铜从体内排出的主要途径是通过胆汁从肝细胞中排泄出来, 故铜的稳态也受到胆汁排泄的形式和水平控制^[8,9]。

2 铜缺乏/过量的表现

2.1 肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration) 又称威尔逊病 (Wilson disease, WD), WD 一种常染色体隐性遗传病, 致病基因 ATP7B 位于染色体 13q14.3 区。由于机体铜代谢障碍, 导致过多的铜沉积在肝脏、中枢、肾脏、角膜等处, 典型表现可见角膜 K-F 环以及豆状核异常铜沉积。患者会出现锥体外系症状、精神障碍、肝肾功能损害、肝硬化腹水等。铜中毒发生的一个重要过程是铜在肝脏的蓄积, 研究发现线粒体作为 WD 中铜损害的关键靶点, 铜螯合剂可逆转肝脏线粒体铜的积累, 保护了线粒体的功能和结构完整性^[10]。

2.2 门克斯病 (Menkes syndrome, MNK)

MNK 是一种 X-连锁隐性遗传病, 致病基因 ATP7A 基因位于 Xq21.1。由于 ATP7A 的这种遗传缺陷导致肠上皮中铜转运受损, 导致脑和肝脏中的铜含量异常降低, 而肠道和肾脏中的铜含量过多。铜在肠黏膜吸收以后, 从黏膜细胞向血液转运过程障碍, 体内铜依赖酶活性降低, 引起机体发育和功能异常。在影像学常可见颅内血管迂曲的典型表现。在门克斯病患者中, 铜转运至大脑的功能受损会导致代谢和发育发生显著变化, 大多数早期儿童患者会出现进行性神经变性和死亡^[11]。

2.3 其他铜缺乏相关疾病 严重铜缺乏会损害正常造血功能, 引起铜缺乏相关性贫血, 或可见骨髓检查异常, 包括骨髓前体细胞中的空泡、含铁浆细胞、粒细胞前体细胞减少^[12]; 成人铜缺乏还会导致脊髓神经疾病、运动神经元病, 也有其他类似肌萎缩型脊髓侧索硬化症的表现; 遗传性或获得性铜缺乏还会导致脊髓和脑干白质内神经胶质脱髓鞘和钙化; 严重铜缺乏引起的广泛病变还会导致癫痫发作^[13]。推测铜缺乏引起的神经系统表现可能代表一种独特的综合征, 早期识别这种综合征可进行有效治疗。

3 肝豆状核变性的铜损伤机制

肝豆状核变性中, 由于基因突变导致其参与的铜代谢途径异常, 铜积累过多, 造成器官功能的一系

列损害, 其中线粒体被认为是铜介导的氧化应激的初始靶位, 线粒体是铜稳态失衡事件的第一反应者。线粒体结构的典型变化是 WD 最早可观察到的病理特征之一。线粒体的正常呼吸功能依赖于充足的铜供应, 这与铜作为线粒体细胞色素 C 氧化酶的必要辅因子有关。而线粒体为满足基础细胞能量需求一般有恒定的铜供应, 维持在相对的稳态, 线粒体可以处理升高的铜负荷, 但过度的线粒体铜负荷可能会严重影响其功能^[14]。既往认为铜对于机体的毒性包括: (1) 活性氧 (ROS) 的直接损害。金属可以直接或间接导致细胞中活性氧积累的增加, 当铜大量沉积在线粒体中, ROS 的过度产生导致线粒体膜解体, 引发细胞死亡。(2) 氧化应激损害。“游离”铜离子和 ROS 发生芬顿反应导致对蛋白质、核酸和脂质高度有害的羟基自由基的出现。过多 ROS 积聚会导致氧化应激, 致脂质、蛋白质和 DNA 受损, 细胞死亡。(3) 凋亡与自噬。铜暴露后凋亡相关 mRNA (caspase-3、caspase-8、caspase-9、Bax、Cytc、Bak1、APAF1、p53) 和蛋白质 (Active caspase-3) 和自噬相关 mRNA (Beclin1、ATG5、LC3 和 LC3B) 的表达增加暴露^[15-17]。

既往对于 WD 损伤机制的研究多集中在肝脏上, 这与 ATP7B 基因主要在肝脏表达相关。肝脏也作为铜转运代谢的重要平衡点。但就临床表现和神经内科学科特点来看, WD 临床中枢神经系统损害也不可忽视。如 WD 脑损伤病理可见神经元的缺失和星形胶质细胞增生, 研究表明铜在中枢中参与到神经元的髓鞘形成, 铜缺乏与髓鞘的丧失有关, 并发现这一过程可以通过补充铜来逆转, 这对于神经元的功能十分重要^[18]。除了脑部神经元损伤, 研究在 WD 脑组织中发现有血管损伤, 表现为脑中小动脉血流速度下降、豆状核区域、尾状核头区域局部脑血流减低、血管损伤因子异常增高^[19]; 另有研究发现在脑型 WD 患者 LC3、p62 水平上升显著, 考虑可能自噬与 WD 脑损害关系密切, 基于线粒体蛋白通路蛋白 pink1、parkin 及 mRNA 水平变化显著, 考虑为线粒体通路介导的自噬参与 WD 脑部神经元损伤的发生与发展^[17]。另有关于 WD 的肝损伤也被认为与自噬相关, 在 TX 小鼠肝组织中可见典型的自噬小体, 由双层、单层膜包裹部分胞质形成的封闭结构, 有效排铜可上调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路关键蛋白磷酸化水平, 抑制肝组织细胞自噬活性^[16]。WD 不同阶段的铜累积可调节肝脏多个自噬相关基因的表达^[20], 有研究铜过量负荷通过相对上调促凋亡基因 Bax 表达水平来诱导肝细胞的凋亡^[21], 认为 Bax、Bcl-2、caspase-3 在低浓度铜诱导神经元凋亡过程中发挥重要的调控作用, 提出神经元凋亡或死亡导致神经元减少可能与肝豆状核变性神经系统症状有关^[22]。

4 肝豆状核变性的铜死亡机制

2022 年 3 月, *Science* 期刊报道了一种新的细胞死亡形式—铜死亡, 这是继细胞自噬、坏死性凋亡, 细胞焦亡和铁死亡之后, 发现的一种新的细胞死亡方式。其发生机制主要源于铜的积累, 由于细胞中过量的铜与三羧酸循环中硫辛酰化组分的直接结合, 这导致硫辛酰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。目前已确定了 7 个促进铜诱导细胞死亡的关键基因 [铁氧化还原蛋白 1 (FDX1), 以及硫辛酸途径中的脂酰转移酶 1、硫辛酸合成酶 (LIAS)、二氢硫辛酰胺脱氢酶、二氢硫辛酰胺 S-乙酰转移酶 (DLAT)、丙酮酸脱氢酶 E1- α 1 亚基和 β 亚基等基因]^[23]。关于铜死亡的研究目前还主要集中在肿瘤领域: 有研究发现对膀胱癌构建铜死亡评分可预测疾病预后及对化疗的免疫表型敏感性和免疫治疗反应^[24]; 透明细胞肾细胞癌的研究中表明 *CDKN2A*、*DLAT*、*DLD*、*FDX1*、*GLS*、*PDHA1* 和 *PDHB* 在肿瘤细胞和正常组织之间存在表达差异, 认为铜死亡相关基因可作为潜在预后预测因子^[25]; 另有研究发现在肝癌和正常组织中存在与铜死亡相关的 lnc RNA 和差异表达的 lnc RNA, 并通过与铜死亡相关的预后 lnc RNA 谱来预测对肝癌免疫疗法的疗效评估^[26]; 检索公共数据库后发现铜死亡中 3 个基因 (*LIPT1*、*PDHA1* 和 *SLC31A1*) 对黑色素瘤预后同样具有评估价值, 其中 *LIPT1* 表达与黑色素瘤免疫浸润之间存在高度相关性^[27]。近年来, 越来越多的证据表明, 铜络合物可作为治疗癌症的潜在治疗靶点, 因为铜已被证明可通过凋亡和 (或) 自由基积累促进癌细胞死亡。而铜离子载体 (如 elesclomol) 已被证明通过诱导癌细胞中活性氧的产生而具有抗癌活性。通过铜离子载体促进细胞铜死亡发生, 识别和表征调控这种新发现的铜依赖细胞死亡形式的信号通路, 可能会为临床应用提供新的机会^[28,29]。

铜在细胞中积累与 WD 铜代谢障碍引起器官铜负荷有相似之处, 原文实验中为证实铜诱导的死亡机制不仅存在于外源性诱导铜过量, 也为铜稳态失调造成铜过量的遗传模型所共有, 采用 Wilson 病小鼠模型也证实了体内铜死亡存在, 通过比较 *Atp7b* 缺陷至 *Atp7b* 杂合和野生型对照小鼠的肝脏, 观察到脂酰化和铁硫簇蛋白丢失, 以及热休克蛋白 70 的丰度增加。表明了铜超载导致的细胞效应与铜离子载体诱导的细胞效应相同。过量的铜促进硫辛酰化蛋白的聚集和 Fe-S 簇蛋白的失稳, 导致蛋白毒性应激和最终的细胞死亡^[23]。目前针对铜死亡的研究刚刚起步, 已明确了其与 WD 的关联, 还需进一步实验设计及临床研究推进。铜死亡在其中的发生机制, 可能是未来一个潜在的治疗靶点。

5 其他神经退行性病变的铜代谢异常

目前关于铜死亡的研究主要集中在抗肿瘤治疗的靶向干预中, 通过铜离子载体人为诱导肿瘤细胞铜死亡发生。关于此类研究处于起步阶段, 已知铜死亡的发生依赖于细胞铜累积过多, 推测铜代谢障碍类疾病表现为机体铜过量时, 引起的细胞损伤死亡机制可能涉及铜死亡。许多研究表明, 铜稳态的改变与几种神经退行性疾病的进展直接相关, 包括阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD) 和肌萎缩性脊髓侧索硬化 (ALS)。目前发现越来越多的铜代谢异常在神经系统退行性疾病中出现, 考虑与中枢神经系统中过量的金属积累诱导氧化应激有关, 其破坏线粒体功能并削弱多种酶活性, 这些酶在不同类型的蛋白质、受体和转运体中具有重要的结构、调节和催化功能。

5.1 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)

目前发现铜参与 AD 发病机制中的证据越来越多。研究表明 AD 患者中血清铜水平升高, 且认为 AD 遗传风险因素与较高的血清铜浓度有关^[30]。铜离子过载引起 β 淀粉样蛋白沉积与 Tau 蛋白异常折叠, Cu^{2+} 增强了神经元的毒性, 当铜与 $\text{A}\beta$ 结合后对神经元的毒性明显高于 $\text{A}\beta$ ^[31]。但另有看似矛盾的结果表明, 铜也可能对预防神经变性有益, 并在 AD 患者的临床试验中发现铜会造成 $\text{A}\beta$ 水平下降。铜过量造成的铜毒性诱导 $\text{A}\beta$ 沉积, 和血清铜减少导致细胞内铜利用度降低, 由于铜过量/缺乏造成的功能异常并无矛盾^[32]。

5.2 帕金森病 (Parkinson disease, PD)

铜过量也被认为参与 PD 发病机制。PD 的主要病理学特征是黑质中多巴胺能神经元的损失和路易小体形成, 路易小体主要由 α -突触核蛋白纤维组成。有证据表明过量的铜会导致神经元细胞死亡和 α -突触核蛋白聚集。还有研究认为 PD 发病机制是铜通过催化有害的氧化还原反应参与其中。然而, 也有一些相反的研究, 发现在 PD 患者中, 血液中铜和铜蓝蛋白中铜原子的浓度较低, 并且发现 PD 患者受影响最严重的大脑区域——蓝斑和黑质中的铜含量减少了 35% ~ 50%^[33]。

5.3 肌萎缩性脊髓侧索硬化 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

研究发现铜螯合剂在 ALS 小鼠模型中, 具有延迟疾病发作、改善运动表现和减缓疾病进展的作用。由此认为 ALS 有必要行铜螯合治疗, 以去除细胞内铜沉积为目标。ALS 表现有超氧化物歧化酶功能的异常, 蛋白质的错折叠以及金属结合改变, 涉及锌和铜参与的金属结合态影响着超氧化物歧化酶 1 的稳定性和结构变化。但具体与机体铜水平的关系尚无明确证据^[34]。

6 总结

由于铜在细胞稳态以及机体发育中的重要性,

维持铜稳态具有非常重要的生理意义。已知铜过量是铜死亡的重要促成原因,目前在肝豆状核变性的动物实验中已明确了肝脏线粒体的铜死亡机制存在。除了明确的铜代谢障碍类疾病,很多其他神经系统退行性疾病也存在部分铜代谢异常,维持铜稳态对于此类疾病同样具有重要意义。由于目前对神经系统退行性疾病尚无有效治疗方法,这对我们未来研究可能通过补充或螯合铜干预开辟了一个重要的新领域。然而,仍有许多问题亟待解决,如铜与其他金属离子的相互作用,如何人为干预调节铜稳态,都是未来的研究重点。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:贾淑培、杨文明负责撰写论文及文献收集;于顾然负责指导撰写论文并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Chambers A, Krewski D, Birkett N, et al. An exposure-response curve for copper excess and deficiency[J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2010, 13(7-8):546-578.
- [2] 刘舒. 铜缺乏性脊髓病的研究进展[D]. 重庆医科大学, 2014.
- [3] 张杰, 喻绪恩, 艾文龙, 等. Wilson病过度驱铜致铜缺乏周围神经病1例并文献复习[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(11):919-924.
- [4] Lin Z, Gao H, Wang B, et al. Dietary copper intake and its association with telomere length: a population based study[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9:404.
- [5] Yang L, Chen X, Cheng H, et al. Dietary copper intake and risk of stroke in adults: a case-control study based on national health and nutrition examination survey 2013-2018[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3):409.
- [6] Li S, Sun W, Zhang D. Association of zinc, iron, copper, and selenium intakes with low cognitive performance in older adults: a cross-sectional study from National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019, 72(4):1145-1157.
- [7] Rae TD, Schmidt PJ, Pufahl RA, et al. Undetectable intracellular free copper: the requirement of a copper chaperone for superoxide dismutase[J]. *Science*, 1999, 284(5415):805-808.
- [8] Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2003, 57(9):386-398.
- [9] Scheiber I, Dringen R, Mercer JFB. Copper: effects of deficiency and overload[J]. *Interrelations Between Essential Metal Ions and Human Diseases*, 2013, 13:359-387.
- [10] Zischka H, Einer C. Mitochondrial copper homeostasis and its derailment in Wilson disease[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2018, 102:71-75.
- [11] 乔平云, 郑璇, 陈琬, 等. Menkes病的临床、生化、影像及基因特点[J]. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(3):313-318.
- [12] Halfdanarson TR, Kumar N, Li CY, et al. Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review[J]. *European Journal of Haematology*, 2008, 80(6):523-531.
- [13] Zatta P, Frank A. Copper deficiency and neurological disorders in man and animals[J]. *Brain Research Reviews*, 2007, 54(1):19-33.
- [14] Zischka H, Lichtmanegger J, Schmitt S, et al. Liver mitochondrial membrane crosslinking and destruction in a rat model of Wilson disease [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(4):1508-1518.
- [15] Polishchuk EV, Merolla A, Lichtmanegger J, et al. Activation of autophagy, observed in liver tissues from patients with Wilson disease and from ATP7B-deficient animals, protects hepatocytes from copper-induced apoptosis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4):1173-1189.
- [16] 唐露露. 基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨肝豆状核汤调控细胞自噬治疗Wilson病肝纤维化作用机制研究[D]. 安徽中医药大学, 2016.
- [17] 张静. 基于线粒体自噬通路探讨肝豆灵改善Wilson病TX小鼠神经元损伤的作用机制及临床研究[D]. 南京中医药大学, 2021.
- [18] Lutsenko S, Bhattacharjee A, Hubbard AL. Copper handling machinery of the brain[J]. *Metallomics*, 2010, 2(9):596-608.
- [19] 江海林. 肝豆灵对Wilson病患者脑血流动力学和血管损伤因子及TX小鼠血管损伤病理研究[D]. 安徽中医药大学, 2016.
- [20] 李潇瑾, 李艳萌, 李振坤, 等. 基于转录组测序探究ATP7B基因缺陷小鼠铜累积诱导肝细胞自噬的相关机制[J]. *中国生物工程杂志*, 2021, 41(9):10-19.
- [21] 李毓雯, 万小华, 宁琴, 等. 铜过量负荷导致肝细胞凋亡及其对Bax/Bcl-2基因表达的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(1):42-46.
- [22] 黄丽素, 张拥军, 何柳芳, 等. 铜诱导神经元凋亡及凋亡相关蛋白的表达[J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2007, 27(10):1193-1196.
- [23] 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.
- [24] Song Q, Zhou R, Shu F, et al. Cuproptosis scoring system to predict the clinical outcome and immune response in bladder cancer[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13:1-16.
- [25] Bian Z, Fan R, Xie L. A novel cuproptosis-related prognostic gene signature and validation of differential expression in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Genes*, 2022, 13(5):851.
- [26] Zhang G, Sun J, Zhang X. A novel Cuproptosis-related lncRNA signature to predict prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1):11325.
- [27] Lv H, Liu X, Zeng X, et al. Comprehensive analysis of cuproptosis-related genes in immune infiltration and prognosis in melanoma[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13:930041.
- [28] Xu Y, Liu S Y, Zeng L, et al. An Enzyme-Engineered Nonporous Copper (I) Coordination Polymer Nanoplatfor for Cuproptosis-Based Synergistic Cancer Therapy[J]. *Advanced Materials*, 2022, 34(43):2204733.
- [29] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):378.
- [30] Bagheri S, Squitti R, Haertlé T, et al. Role of copper in the onset of Alzheimer's disease compared to other metals [J]. *Frontiers in Gging Neuroscience*, 2018, 9:446.
- [31] Li DD, Zhang W, Wang ZY, et al. Serum copper, zinc, and iron levels in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of case-control studies[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017, 9:300.
- [32] Choo XY, Alukaidey L, White AR, et al. Neuroinflammation and copper in Alzheimer's disease[J]. *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2013, 2013:145345.
- [33] Bisaglia M, Bubacco L. Copper ions and Parkinson disease: Why is homeostasis so relevant? [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2):195.
- [34] Ogra Y, Suzuki KT. Targeting of tetrathiomolybdate on the copper accumulating in the liver of LEC rats[J]. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1998, 70(1):49-55.

引证本文:贾淑培,杨文明,于顾然. 基于铜稳态重要性探讨铜死亡在肝豆状核变性中的发生机制[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(7):663-666.