

铜死亡与心血管疾病的研究进展

董程

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院临床医学检验部, 四川 成都 610031)

【摘要】铜(Cu)是能量代谢、线粒体呼吸及抗氧化等多种生理功能的重要辅因子。铜离子稳态对细胞生理活动是必不可少的,细胞内过量的铜离子导致细胞蛋白毒性死亡。此外,铜有 Cu^+ 和 Cu^{2+} 两种形式,铜的氧化还原反应对细胞是一把双刃剑。心血管疾病是全世界人口死亡的主要病因。铁死亡的细胞机制已经清晰,但铜死亡诱导心血管疾病的细胞毒性机制仍未阐明。现对铜死亡与心血管疾病的研究进展做一综述。

【关键词】铜死亡;心血管疾病;细胞毒性

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.09.014

Copper Death and Cardiovascular Disease

DONG Cheng

(Department of Clinical Laboratory Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Copper(Cu) is an important cofactor in many physiological functions such as energy metabolism, mitochondrial respiration and antioxidant. Copper ion homeostasis is essential for cell physiological activities. The excess of copper ions in the cell leads to the toxic death of cell proteins. In addition, copper comes in two forms, Cu^+ and Cu^{2+} . The redox reaction of copper is a double-edged sword for cells. Cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. The cellular mechanism of iron death has been clarified, but the cytotoxic mechanism of copper death induced cardiovascular disease has not been elucidated. This paper reviews the research progress on copper death and cardiovascular disease.

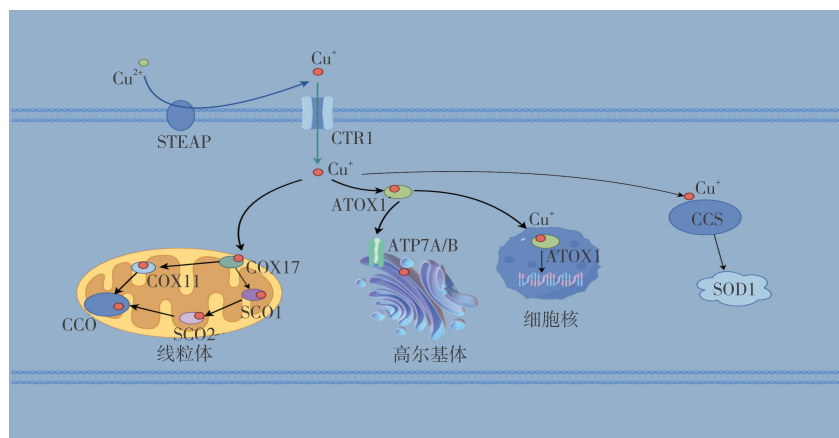
【Keywords】 Copper death; Cardiovascular disease; Cytotoxicity

铜(Cu)是能量代谢、线粒体呼吸及抗氧化等多种生理功能的辅因子^[1]。正常情况下细胞内铜浓度较低,当细胞内铜浓度升高时,铜离子结合线粒体蛋白导致细胞蛋白毒性死亡^[2]。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全世界人口死亡的主要病因^[3]。在过去的几十年里,铜诱导的细胞死亡在多种 CVD 中被广泛报道,包括动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、卒中、缺血再灌注损伤和心力衰竭(心衰)^[4]。在 CVD 中,铜死亡干扰脂质代谢并导致氧化应激、线粒体损伤和内皮细胞功能障碍^[5-6]。现讨论铜稳态失衡及铜死亡在 CVD 中的潜在作用,对铜死亡给 CVD 患者诊治带来的挑战和机遇进行综述。

1 铜稳态

铜是一种重要的微量元素,参与细胞功能的酶促调节,它有两种不同的离子形式: Cu^+ 和 Cu^{2+} ^[7]。在肠上皮细胞内, Cu^{2+} 被金属还原酶还原为 Cu^+ , Cu^+ 在铜转运蛋白 1(copper transporter 1, CTR1)介导下被特异性地吸收^[8]。铜一旦进入循环系统就会转

运至全身各组织器官,肝细胞是铜的主要仓库^[9]。在细胞内,铜参与活性氧(reactive oxygen species, ROS)的解毒、转录因子的表达和有氧呼吸^[10]。在线粒体内,铜是氧化磷酸化和生成 ATP 的必需元素,主导线粒体电子传递链和三羧酸循环^[10]。在炎症内皮细胞中,抗氧化剂 1 铜伴侣蛋白(antioxidant 1 copper chaperone, ATOX1)以依赖铜的方式与肿瘤坏死因子受体相关因子 4(tumor necrosis factor receptor-associated factor 4, TRAF4)结合,促进 ROS 的产生^[11]。因此,ATOX1-TRAF4 轴是治疗 AS 等血管炎症性疾病的新靶点。在细胞质中, Cu^+ 维持各种细胞器的氧化还原平衡,并通过改变磷酸酶的结构修饰直接调节激酶活性^[7]。ATOX1 将 Cu^+ 转运至细胞核。在细胞核中, Cu^+ 通过与转录因子结合,调节血管内皮生长因子、腺病毒 E1B 19 000 结合蛋白 3 和其他铜依赖性血管生成基因的表达^[7]。所以,铜稳态对细胞正常的代谢活动十分重要。铜稳态调节细胞代谢的分子机制见图 1。



注:STEAP,前列腺跨膜上皮抗原;COX,细胞色素 C 氧化酶亚基;CCO,细胞色素 C 氧化酶;SCO,细胞色素 C 氧化酶合成酶;ATP7A/B,铜转运 P 型 ATP 酶 α/β ;CCS,超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白;SOD1,超氧化物歧化酶 1。

Cu^{2+} 在肠上皮细胞被 STEAP 转化为 Cu^{+} , Cu^{+} 通过 CTR1 进入细胞^[7]。在细胞内, Cu^{+} 与伴侣蛋白相互作用,通过三种途径转运。(1) Cu^{+} 与铜配体结合进入线粒体,在线粒体内 Cu^{+} 与 COX17 结合。COX17 可将 Cu^{+} 转移至 SCO1 或 COX11,参与细胞色素 C 氧化酶的合成,调控三羧酸循环^[10]。(2) Cu^{+} 与 ATOX1 结合并转移到高尔基体,高尔基体通过 ATP7A/B 调节细胞内的铜水平^[7]。另一方面, Cu^{+} 与 ATOX1 结合进入细胞核,调控基因表达。(3) CCS 介导 Cu^{+} 转移至 SOD1,并激活 SOD1,调节氧化与抗氧化的平衡^[11]。该图用 Figdraw 制作。

图 1 铜稳态调节细胞代谢的分子机制

2 铜死亡

细胞内高浓度的铜会破坏铜稳态,导致一种独特的细胞死亡——铜死亡,其不同于其他已知的细胞死亡机制(凋亡、焦亡、坏死和铁死亡)^[10]。铜死亡的机制主要是细胞内过量的 Cu^{2+} 通过铜离子载体转运至线粒体, Cu^{2+} 在铁氧还蛋白 1 作用下还原为 Cu^{+} ,大量的 Cu^{+} 直接与三羧酸循环的脂肪酰化蛋白酶结合,使硫酰化蛋白聚积和 Fe-S 簇蛋白缺失,诱导蛋白毒性应激并导致细胞死亡^[12]。铜死亡的形态学特征包括线粒体收缩、细胞膜破裂以及内质网和染色质损伤^[10]。铜死亡损害线粒体呼吸链和蛋白质修饰,导致膜通透性增加和细胞结构破坏,并激活其他病理过程的细胞死亡途径^[10]。最近的蛋白质修饰研究^[13]发现,铜不仅可触发铁死亡,还可激活半胱氨酸蛋白酶导致细胞凋亡。因此,揭示铜死亡与其他细胞死亡途径的联系机制十分必要。

3 CVD 中铜诱导细胞死亡的机制

多项临床研究发现铜浓度与 CVD 的发病密切相关^[10]。细胞维持氧化与抗氧化的动态平衡,铜离子在氧化态和还原态之间转换,并形成羟基自由基^[14]。羟基自由基与 DNA 和脂质发生反应,引起 DNA 损伤和脂质过氧化。此外,过量的铜诱导超氧化应激反应,使脂质代谢紊乱和血管内膜层脂质沉积,导致 AS^[15-17]。有文献^[18]报道,过量铜暴露猪心肌细胞后,

心肌细胞的甘油磷脂代谢和脂肪酸代谢明显异常。此外,过量的铜诱导超氧化应激反应,使谷胱甘肽氧化及谷胱甘肽合成减少,导致心脏毒性^[19]。值得关注的是,铜相关的蛋白毒性应激反应是 CVD 发病的重要因素^[2]。然而,在不同 CVD 中铜死亡的机制不同,还需进一步阐明铜诱导心肌细胞死亡的机制,为 CVD 的预防和治疗制定新策略。

4 铜死亡与 CVD

4.1 铜死亡与 AS 和冠心病

冠心病是最常见的心脏病。AS 是血管壁内膜脂质沉积的炎症性疾病,不稳定粥样斑块脱落导致血管壁损伤,加速 CVD 的发展^[20]。重要的是,铜介导 ROS 形成、铜蓝蛋白升高、炎症反应、动脉内膜扩张和动脉管腔狭窄,血清铜浓度升高与 AS 和冠心病发病率呈正相关^[10]。另一个研究团队^[10]还发现, *F5*、*MT4*、*RNF7*、*SI00A12* 和 *SORD* 五个铜凋亡相关基因是诊断冠心病的潜在生物标志物。因此,铜稳态与 AS 密切相关。首先,低密度脂蛋白胆固醇的积累和氧化是形成 AS 的核心因素^[21]。另外,血管平滑肌细胞发生迁移是 AS 形成和血管重塑的关键过程^[22], ATOX1 和 ATP7A 共同诱导血管平滑肌细胞的生长和迁移^[21]。下调 ATP7A 可抑制低密度脂蛋白被 THP-1 巨噬细胞氧化,并抑制巨噬细胞的浸润^[21]。所以,通过调节铜伴侣蛋白可控制 AS 和冠心病的病程进展。此外,铜

还通过阻断炎症相关 Notch 信号通路抑制 AS 的进展^[23]。进一步研究^[24]发现, Cu^{2+} 配位聚合物抑制 Notch 信号通路, 减轻 AS 的炎症反应。而且补充铜剂还可减少内皮细胞死亡, 降低胆固醇和磷脂水平, 缩小 AS 斑块^[4]。有意思的是, AS 斑块中铜的减少与血清铜浓度的增加有关^[25]。然而, AS 斑块中铜减少的原因尚不清楚, 需进一步探索。研究^[21]发现, 适度增加铜的摄入可降低 AS 的风险, 而膳食铜缺乏和铜过量都增加 AS 的易感性。这提示早期 AS 患者病灶中的铜浓度可能较低。需注意的是, 在钙化斑块和纤维化斑块中发现铜含量存在差异, 纤维化斑块中的铜含量低于钙化斑块^[26]。因此, 在 AS 不同阶段, 铜浓度存在差异, 有效调节铜浓度对 AS 至关重要。

4.2 铜死亡与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注血流恢复后, ROS 积累导致心肌缺血再灌注损伤, 显著升高 CVD 患者的死亡率。研究发现, 铜促进缺氧诱导因子-1 α 转录。缺氧诱导因子-1 α 通过调节线粒体功能、细胞氧化还原平衡及缺氧诱导因子-1 α 与非编码 RNA 之间的交互作用, 介导心肌细胞对缺氧的适应性反应。因此, 铜在心肌缺血再灌注损伤中具有关键作用^[27]。进一步研究^[10]发现, 铜依赖性赖氨酰氧化酶水平升高促进心肌梗死后心肌细胞外基质重塑和心肌细胞功能障碍, 但赖氨酰氧化酶参与心肌缺血再灌注损伤的机制尚不清楚。有趣的是, 适度增加 Cu^{2+} 浓度有利于缺血再灌注组织的恢复, 但铜缺乏和铜过量都引起心肌细胞死亡, 表明适量的铜有利于心肌组织存活^[10]。此外, 铜促进自噬相关基因表达, 扰乱脂质和脂肪酸代谢, 损害心肌细胞功能^[18]。然而, 铜稳态失衡参与心肌缺血再灌注损伤的机制仍不清楚, 需进一步探索。

4.3 铜死亡与卒中

卒中是全球人口死亡的第二大原因^[28]。研究^[29]发现, 卒中发病率与铜摄入量呈负相关。另外, 急性出血性卒中患者的血清铜浓度低于健康对照个体^[30]。一方面, 铜参与细胞呼吸的电子传递, 铜在许多代谢和氧化反应中发挥关键作用^[21]。具体来说, $\text{Cu}/\text{Zn-SOD1}$ 可将超氧阴离子转化为 H_2O_2 , SOD1 过表达可降低 ROS 水平, 避免大脑受到短暂局灶性脑缺血的损伤^[31]。另一方面, 铜加重缺血性卒中^[32]。研究^[33]表明, 铜通过升高血小板反应蛋白-1 的水平, 抑制内皮祖细胞生成, 进而抑制血管形成, 促进缺血性卒中的发生。研究结果有矛盾, 提示卒中发病率与体内游离铜离子水平可能存在 U 形关联。此外, 血清铜与血脂水平呈正相关, 表明铜可能通过改变血脂水平影响卒中的发生^[34]。

4.4 铜死亡与心衰

心衰影响着全球超过 6 400 万人, 心衰的患病率为 1% ~ 2%^[35]。在小鼠低铜饮食 5 周后, 观察到小鼠发生心功能障碍^[21]。对缺铜引起心功能障碍的小鼠补充铜剂 4 周后, 小鼠心肌细胞的舒缩功能和心肌细胞对 β 肾上腺素的反应完全恢复^[21]。表明阻断 β 肾上腺素受体信号转导是心衰的发病机制。所以, 恢复 β 肾上腺素受体功能是治疗心衰的可能方法^[21]。研究^[36]发现, 在糖尿病合并心衰患者的心肌细胞中, 铜转运发生紊乱。因此, 铜稳态与心衰密切相关, 其机制值得探索。

5 铜死亡诱导 CVD 的治疗

鉴于铜死亡是 CVD 的关键诱因, 因而恢复铜稳态是治疗 CVD 的一个新途径。目前, 恢复铜稳态常用策略包括: 铜螯合剂、铜离子载体和合成铜络合物。

5.1 铜螯合剂

铜螯合剂包括三乙烯四胺 (triethylenetetramine, TETA)、曲恩汀、四硫代钼酸铵和依地酸二钠。研究^[37]发现, 在肥厚型心肌病大鼠和患者中, TETA 既能作为铜伴侣将铜运送到心肌组织, 还能作为铜螯合剂去除心肌组织中的铜, 具体取决于 TETA 的剂量。让人感兴趣的是, 在糖尿病大鼠中, TETA 通过纠正铜稳态和恢复心肌铜水平改善心脏功能, 显示出 TETA 在糖尿病合并心衰患者治疗中改善线粒体功能的潜力^[10]。另外, 曲恩汀选择性螯合 Cu^{2+} , 改善线粒体功能和细胞能量代谢^[21]。在动物实验^[21]中发现, 四硫代钼酸铵通过降低小鼠体内的铜和抑制血管炎症反应, 缓解载脂蛋白 E 缺陷小鼠的 AS。然而, 还需探索铜螯合剂的安全性。

5.2 铜离子载体

铜离子载体可与铜结合并将其转运到细胞中, 包括艾司氯醇和双硫仑^[21]。目前, 暂未找到铜离子载体剂在治疗 CVD 中的直接证据。值得注意的是, 传统铜离子载体剂存在两个缺点。首先, 此类药物转运铜的过程无法准确管控, 过量转运铜会造成生物分子氧化损伤^[21]。其次, 铜离子载体介导的铜转运缺乏细胞特异性, 导致铜在非缺铜细胞中聚积, 并引发非缺铜细胞氧化损伤^[21]。

5.3 合成铜络合物

合成铜络合物通过靶向特定细胞、组织和器官的方式调节铜水平。最近的一项研究^[38]合成了一种多功能纳米复合材料, 在 AS 病变部位的弱酸性微环境中释放药物, 将 Cu-S 光热疗法与抗 AS 化学治疗相结合。因此, 靶向合成铜络合物可实现精准治疗, 减少不良反应和副作用。

6 结论和展望

近年来,铜死亡在 CVD 中的作用受到广泛关注。铜离子驱动硫酰化蛋白的异常聚集,引起蛋白毒性应激,最终导致细胞死亡^[2]。另外铜还可通过 ROS、内质网和炎症反应等方式引起细胞死亡。铜死亡的发现为研究 CVD 开辟了一条新途径,并在 AS、卒中和心衰等疾病的发病机制中发挥重要作用。目前铜死亡相关研究都是基于动物或分子水平,临床研究较少。所以未来的研究需面对以下问题:(1)在 CVD 中,铜死亡的具体模式还需进一步阐明;(2)考虑到不同 CVD 涉及的细胞不同、细胞脂酰化蛋白的程度和呼吸模式的差异,需在具体疾病模型中明确导致细胞毒性的铜浓度范围,进而构建合适的个体化治疗方案;(3)铜死亡机制的探究给治疗 CVD 带来了展望,但仍需研究铜死亡的现象与其他金属是否有共同特征^[39],尤其是一些常用作药物载体的金属(比如硅和金)。因此,未来的研究将更深入地探索铜死亡与 CVD 的关系,适当多开展临床研究,以便开发出治疗 CVD 的新策略。

参考文献

- [1] Chen J, Jiang Y, Shi H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases[J]. *Pflug Arch*, 2020, 472(10):1415-1429.
- [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] Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? [J]. *Integr Pharm Res Pract*, 2019, 8:1-11.
- [4] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):378.
- [5] Ruiz LM, Libedinsky A, Elorza AA. Role of copper on mitochondrial function and metabolism[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8:711227.
- [6] Zhang Z, Weichenthal S, Kwong JC, et al. A population-based cohort study of respiratory disease and long-term exposure to iron and copper in fine particulate air pollution and their combined impact on reactive oxygen species generation in human lungs[J]. *Environ Sci Technol*, 2021, 55(6):3807-3818.
- [7] Grubman A, White AR. Copper as a key regulator of cell signalling pathways [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2014, 16:e11.
- [8] Galler T, Lebrun V, Raibaut L, et al. How trimerization of CTR1 N-terminal model peptides tunes Cu-binding and redox-chemistry [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2020, 56(81):12194-12197.
- [9] Chen Z, Li YY, Liu X. Copper homeostasis and copper-induced cell death: novel targeting for intervention in the pathogenesis of vascular aging [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169:115839.
- [10] Yang L, Yang P, Lip GYH, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in cardiovascular disease therapeutics [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(9):573-585.
- [11] Das A, Sudhakar V, Ushio-Fukai M, et al. Novel interaction of antioxidant-I with TRAF4: role in inflammatory responses in endothelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(6):C1161-C1171.
- [12] Bian C, Zheng Z, Su J, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in tumor pathogenesis and therapeutic strategies [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1271613.
- [13] Cai DH, Liang BF, Chen BH, et al. A novel water-soluble Cu(II) gluconate complex inhibits cancer cell growth by triggering apoptosis and ferroptosis related mechanisms [J]. *J Inorg Biochem*, 2023, 246:112299.
- [14] Husain N, Mahmood R. Copper(II) generates ROS and RNS, impairs antioxidant system and damages membrane and DNA in human blood cells [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(20):20654-20668.
- [15] Blades B, Ayton S, Hung YH, et al. Copper and lipid metabolism: a reciprocal relationship [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865(11):129979.
- [16] Kitazawa M, Hsu HW, Medeiros R. Copper exposure perturbs brain inflammatory responses and impairs clearance of amyloid-beta [J]. *Toxicol Sci*, 2016, 152(1):194-204.
- [17] Chen J, Lan C, An H, et al. Potential interference on the lipid metabolisms by serum copper in a women population: a repeated measurement study [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 760:143375.
- [18] 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.
- [19] Alqarni MH, Muharram MM, Alshahrani SM, et al. Copper-induced oxidative cleavage of glutathione transferase F1-1 from Zea mays [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 128:493-498.
- [20] Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):535-546.
- [21] Chen X, Cai Q, Liang R, 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.
- [22] Kohno T, Urao N, Ashino T, et al. Novel role of copper transport protein antioxidant-I in neointimal formation after vascular injury [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(4):805-813.
- [23] Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):131.
- [24] Zhao YC, Zhang Y, Jiang DY, et al. Two Cu(II) coordination polymers: heterogeneous catalytic Knoevenagel condensation reaction and treatment activity on atherosclerosis via regulating the expression of the COX-2 in vascular endothelial cells [J]. *J Inorg Biochem*, 2021, 220:111464.
- [25] Li H, Zhao L, 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.
- [26] Tasić NM, Tasić D, Otašević P, et al. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis [J]. *Vojnosanit Pregl*, 2015, 72(9):801-806.
- [27] Zheng J, Chen P, Zhong J, et al. HIF-1 α in myocardial ischemia-reperfusion injury (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5):352.
- [28] Mironczuk A, Kapica-Topczewska K, Socha K, et al. Selenium, copper, zinc concentrations and Cu/Zn, Cu/Se molar ratios in the serum of patients with acute ischemic stroke in northeastern Poland—A new insight into stroke pathophysiology [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7):2139.
- [29] 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.
- [30] Karadas S, Sayin R, Aslan M, et al. Serum levels of trace elements and heavy metals in patients with acute hemorrhagic stroke [J]. *J Membr Biol*, 2014, 247(2):175-180.
- [31] Sakata H, Niizuma K, Wakai T, et al. Neural stem cells genetically modified to overexpress Cu/Zn-superoxide dismutase enhance amelioration of ischemic stroke in mice [J]. *Stroke*, 2012, 43(9):2423-2429.

- 418-429.
- [6] Sattar N, McGuire DK, Pavo I, et al. Tirzepatide cardiovascular event risk assessment; a pre-specified meta-analysis[J]. *Nat Med*, 2022, 28(3):591-598.
- [7] Syed YY. Tirzepatide: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(11):1213-1220.
- [8] Willard FS, Douros JD, Gabe MB, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(17):e140532.
- [9] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7):387-407.
- [10] 于永丽, 李艳, 高奋. 铁死亡在血管紧张素 II 诱导的心肌肥大中的作用研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(12):1116-1119.
- [11] Liu D, Sun WP, Chen JW, et al. Autophagy contributes to angiotensin II induced dysfunction of HUVECs [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2021, 43(5):462-473.
- [12] Zhang YY, Shi YN, Zhu N, et al. Autophagy: a killer or guardian of vascular smooth muscle cells[J]. *J Drug Target*, 2020, 28(5):449-455.
- [13] Bensaada I, Robin B, Perez J, et al. Calpastatin prevents angiotensin II-mediated podocyte injury through maintenance of autophagy[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1):90-106.
- [14] Lavandero S, Troncoso R, Rothermel BA, et al. Cardiovascular autophagy: concepts, controversies, and perspectives [J]. *Autophagy*, 2013, 9(10):1455-1466.
- [15] Linton PJ, Gurney M, Sengstock D, et al. This old heart: cardiac aging and autophagy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 83:44-54.
- [16] Nakai A, Yamaguchi O, Takeda T, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress[J]. *Nat Med*, 2007, 13(5):619-624.
- [17] Jin YG, Zhou H, Fan D, et al. TMEM173 protects against pressure overload-induced cardiac hypertrophy by modulating autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(7):5176-5192.
- [18] Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling[J]. *Biochem J*, 2012, 441(2):523-540.
- [19] Li R, Wang X, Wu S, et al. Irisin ameliorates angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis through autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):17578-17588.
- [20] Thomas MK, Nikoienjad A, Bray R, et al. Dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves beta-cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2):388-396.
- [21] Min T, Bain SC. The role of tirzepatide, dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in the management of type 2 diabetes: the SURPASS clinical trials[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(1):143-157.
- [22] Hu J, Wang X, Cui X, et al. Quercetin prevents isoprenaline-induced myocardial fibrosis by promoting autophagy via regulating miR-223-3p/FOXO3 [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(13):1253-1269.
- [23] Fei Q, Ma H, Zou J, et al. Metformin protects against ischaemic myocardial injury by alleviating autophagy-ROS-NLRP3-mediated inflammatory response in macrophages[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 145:1-13.

收稿日期:2023-11-01

(上接第 833 页)

- [32] Vest KE, Hashemi HF, Cobine PA. The copper metallome in eukaryotic cells [J]. *Met Ions Life Sci*, 2013, 12:451-478.
- [33] Jiang Y, Wang LP, Dong XH, et al. Trace amounts of copper in drinking water aggravate cerebral ischemic injury via impairing endothelial progenitor cells in mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(8):677-680.
- [34] Xu J, Xu G, Fang J. Association between serum copper and stroke risk factors in adults: evidence from the National Health and Nutrition Examination survey, 2011—2016[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(3):1089-1094.
- [35] Bueno H, Moura B, Lancellotti P, et al. The year in cardiovascular medicine 2020: heart failure and cardiomyopathies [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(6):657-670.
- [36] Zhang S, Liu H, Amarsingh GV, et al. Restoration of myocellular copper-traffic proteins and mitochondrial copper enzymes repairs cardiac function in rats with diabetes-evoked heart failure[J]. *Metallomics*, 2020, 12(2):259-272.
- [37] Liu J, Chen C, Liu Y, et al. Trientine selectively delivers copper to the heart and suppresses pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(14):1141-1152.
- [38] Liu S, Zhao Y, Shen M, et al. Hyaluronic acid targeted and pH-responsive multifunctional nanoparticles for chemo-photothermal synergistic therapy of atherosclerosis[J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(4):562-570.
- [39] Li SR, Bu LL, Cai L. Cuproptosis: lipoylated TCA cycle proteins-mediated novel cell death pathway[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):158.

收稿日期:2024-02-27