

杨慧捷, 兰瑞, 王漫漫, 等. 铜代谢异常在帕金森发病机制中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(10): 118-124.
Yang HJ, Lan R, Wang MM, et al. Research advances in the pathogenesis of abnormal copper metabolism in Parkinson's disease [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(10): 118-124.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.10.015

铜代谢异常在帕金森发病机制中的研究进展

杨慧捷¹, 兰 瑞^{2*}, 王漫漫¹, 王玮玮¹, 李泓宇¹, 唐 琛¹, 刘 双¹,
杨杰丽¹, 沈晓明²

(1. 河南中医药大学第一附属医院脑病中心, 郑州 450000;
2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000)

【摘要】 帕金森病是一种与大脑铜代谢异常有关的神经退行性疾病, 铜代谢异常导致 α -突触核蛋白-铜络合物的错误折叠和聚集是帕金森病的重要病理标志。铜代谢是指有铜离子参与的细胞代谢过程, 与帕金森病中 α -突触核蛋白聚集、多巴胺代谢、线粒体功能障碍、氧化应激、铁死亡等发病机制密切相关。在本综述中, 我们通过研究铜代谢异常在帕金森病中发挥病理作用的机制, 描述铜发挥其毒性的分子代谢机制, 以期为进一步完善作用机制和药物的开发提供依据和帮助。

【关键词】 帕金森病; 铜代谢; 氧化应激; α -突触核蛋白; 铜蓝蛋白; 线粒体功能障碍

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 10-0118-07

Research advances in the pathogenesis of abnormal copper metabolism in Parkinson's disease

YANG Huijie¹, LAN Rui^{2*}, WANG Manman¹, WANG Weiwei¹, LI Hongyu¹, TANG Chen¹, LIU Shuang¹,
YANG Jiel¹, SHEN Xiaoming²

(1. Encephalopathy Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.
2. the First Clinical College of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Parkinson's disease is a neurodegenerative disease associated with abnormal copper metabolism in the brain, which leads to misfolding and aggregation of α -synuclein-copper complexes, which is an important pathological sign of Parkinson's disease. Copper metabolism, i. e., cellular metabolic processes involving copper ions, is closely related to the pathogenesis of α -synuclein aggregation, dopamine metabolism, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and ferroptosis in Parkinson's disease. In this review, we summarize the molecular metabolic mechanism of copper toxicity by studying the pathological role of copper metabolism in Parkinson's disease, to support our further understanding of the mechanism of action and drug development.

【Keywords】 Parkinson's disease; copper metabolism; oxidative stress; α -synuclein; ceruloplasmin; mitochondrial dysfunction

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金 (81973618, 81503422); 河南省中医药科学研究专项课题 (2022JDZX090); 河南省自然科学基金 (202300410399); 河南省中医药科学研究专项课题 (2019ZY1006)。

【作者简介】 杨慧捷 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治脑病。E-mail: yyy74852023@163.com

【通信作者】 兰瑞 (1984—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合神经病学相关临床及实验研究。

E-mail: lanrui0312@163.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人多见的神经退行性疾病,其病理特征是中脑黑质多巴胺神经元进行性变性丢失,残存的多巴胺神经元内富含 α -突触核蛋白和路易小体^[1]。临床以肌强直、静止性震颤及姿势障碍为主要症状,发病数年前可出现睡眠障碍、嗅觉减退及自主神经功能紊乱等非运动症状,严重降低中老年患者的生活质量^[2]。目前 PD 发病机制尚未明确,可能涉及氧化应激、免疫紊乱、遗传等^[3]。铜是一种对大脑发育和功能至关重要的生物金属,与神经退行性疾病的病理和生理有关。在 PD 中,游离铜与氧化应激增加、 α -突触核蛋白寡聚化和路易体形成有关^[4]。大量研究表明,在 PD 患者的黑质核和尾状核中发现铜、铜蓝蛋白浓度降低和游离铜浓度的增加,黑质中铁浓度增加和脑脊液中铁氧化酶活性降低^[5]。

1 铜主要代谢途径

铜是生命必需的金属营养素,通常依赖于 Cu^+ 和 Cu^{2+} 氧化态之间的氧化还原循环来发挥其生理作用,但细胞氧化还原状态的改变会导致铜稳态失衡,从而导致 PD 和其他具有金属依赖性疾病的金属增生^[6]。其中亚铜离子通过铜离子转运蛋白 1 (copper transporter 1, CTR1) 进入肠上皮细胞并通过铜离子转运 ATP 酶 α 肽 (Cu^{2+} transporting alpha polypeptide, ATP7A) 在门静脉循环中流出,其中绝大部分通过 CTR1 流入肝, Cu^+ 在肝主要代谢途径有 3 条,一部分通过 SCO1、SCO2 传递到线粒体,另一部分通过超氧化物歧化酶铜伴侣蛋白 (recombinant superoxide dismutase copper chaperone, CCS) 结合成铜锌依赖性超氧化物歧化酶 (Cu/Zn -SOD), 剩余一部分 Cu^+ 分别通过 ATP7B 蛋白排泄到胆汁和转运到反式高尔基体网上合成铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, Cp), Cp 经血液循环进入机体的其他组织^[7]。大脑中铜离子浓度仅次于肝,其重要代谢途径是铜透过血脑屏障经由 CTR1 与 ATP7A 蛋白转运至不同脑区,从而进一步加重脑损伤^[8]。铜离子在细胞内价态的转换一定程度上反映和影响细胞的氧化还原状态,与氧化应激、胶原蛋白合成和皮肤色素沉着,维持血管的完整性,以及铁稳态、抗氧化防御和神经递质合成、线粒体功能、细胞程序性死亡密切相关^[9]。值得关注的是,尽管铜在 PD 的机制和其确切作用尚未被完全阐明,但近几年研究表明,铜及其代谢物在未来具有很大潜力成为临床诊断标记

物和疾病的新型治疗靶点。

2 PD 中的铜稳态失调

2.1 铜过量

铜是所有生物体必不可少的辅助因子,但如果浓度超过代谢机制所维持的阈值,它就会具有生物毒性^[10]。临床上,过量的铜在许多器官中表现出来,最常见的是 PD 和威尔逊病 (Wilson's disease, WD)。WD 是一种常染色体隐性遗传病,它是由 ATP7B 突变引起的,其特征是铜在身体各个部位过量沉积,主要在肝和大脑中^[11]。WD 的神经系统症状主要是肝外铜毒性导致神经组织损伤而引起的,其神经退行性变包括纹状体和苍白球,以及少数的大脑皮层、脑干和齿状核^[12]。脑组织和脑脊液中的铜水平弥漫性增加 10 倍,其毒性涉及线粒体毒性、氧化应激、细胞膜损伤、DNA 交联和酶抑制等多种机制^[13]。其中过量的铜最初被星形胶质细胞和少突胶质细胞吸收和缓冲,但最终会导致血脑屏障和脱髓鞘功能障碍,从而加速有毒寡聚形式的 α -Syn 的形成,极易引发 PD。此外,铜毒性还能影响基底神经节和额叶皮层,诱发 PD 样症状和认知缺陷。铜一旦进入体内并处于高浓度状态,它就会诱导 DNA 损伤和肿瘤磷酸化蛋白 53 (recombinant tumor protein p53, P53) 表达, P53 发生磷酸化并转位到细胞核中以诱导细胞凋亡调节因子 (bcl-2 associated x protein, BAX) 和 P53 上调凋亡调节因子 (recombinant p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA), 随后将细胞色素 c 释放到胞质溶胶中以启动细胞凋亡^[14]。Chakraborty 等^[15]通过运用不同剂量的 Cu 处理人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞,发现 Cu 损伤引起的细胞应激可能会启动信号蛋白 (如转录激活因子 6、蛋白激酶 R 样内质网激酶和内质网核信号转导蛋白 a1) 的释放,其中激活的内质网核信号转导蛋白 a1 催化 X 盒结合蛋白-1 的剪接,并在 Cu 存在的情况下进一步激活半胱天冬酶 12 的表达,导致半胱天冬酶级联反应的诱导。此外,在铜过量期间,神经元细胞会经历严重的压力,导致内质网中错误折叠的蛋白质积累,蛋白激酶 R 样内质网激酶因此寡聚化,从而在一端诱导人内质网应激蛋白的表达,在另一端抑制 Bcl-2 的表达。由此可见, Cu 触发了内质网应激,协调了一系列未折叠蛋白信号转导反应 (unfolded protein response, UPR)。UPR 的过度激活可导致 PD 样疾病,表明通过降低

铜浓度来抑制 UPR 的表达有望作为 PD 治疗的有效手段。另有研究发现,在格鲁伯奈瑟菌模型中,线粒体定位蛋白 NgDJ-1 的表达随着铜浓度的升高而增加,并且不受 ROS 积累的诱导,是铜代谢的潜在关键蛋白^[16]。NgDJ-1 属于 DJ-1/ThiJ/PfpI 超家族的同源性蛋白质。这个超家族的成员存在于从细菌到人类的许多生物体中,研究最多的是人类同源物 DJ-1,它在氧化应激下易位到线粒体和细胞核,并保护细胞免受氧化应激诱导的细胞死亡,并在常染色体隐性遗传早发性帕金森病中发挥关键作用^[17]。由此表明调控铜稳态可上调 DJ-1 同源物来抑制氧化应激,以减少 PD 患者脑细胞的损伤。

2.2 铜缺乏

虽然大多数研究将铜水平升高与 PD 风险增加联系起来,但事实上,最近的研究支持了铜含量降低也与患这种疾病有关。有临床研究表明,将 PD 患者与年龄相近的健康个体相比,PD 患者大脑中铜、铜蓝蛋白氧化酶活性以及每个铜蓝蛋白分子的铜浓度较低,并且黑质和蓝斑的铜含量降低了一半左右^[18]。铜缺乏症有遗传性和后天性,后者是最常见的。其临床表现是非特异性的,但累及所有器官和系统,会影响心血管、皮肤和免疫系统,尤其是贫血和帕金森病^[19]。Cendrowska-Pinkosz 等^[20]研究发现,用含有铜的金属纳米颗粒替换无机形式的铜或从饮食中完全剥夺铜后导致基因表达的变化,引起细胞色素 c 氧化酶的减少,锰超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的增加,表明大鼠大脑前额叶皮层对还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)的需求增加,影响了线粒体的 ROS 和 ATP 含量,从而对 PD 产生有害的影响。越来越多的证据表明,铜缺乏在铜代谢紊乱导致的神经退行性变中起着关键作用。此外,超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)活性位点的铜缺乏被认为是作用于 PD 的核心决定因素。SOD1 是主要的超氧化物歧化酶,负责催化超氧化物歧化为过氧化氢和分子氧,它是维持细胞氧化还原稳态的必需抗氧化酶^[21]。铜代谢紊乱和氧化应激是 PD 的潜在催化机制,在这种情况下,金属缺乏和氧化应激诱导的 SOD1 修饰可能与 PD 发病机制相关^[22]。有研究表明,在 PD 大脑中黑质和蓝斑的路易体和路易神经突中检测到 SOD1 的免疫反应性,提取出的可溶性 SOD1 的等电点发生了正向变化,证明了黑质和蓝斑中的铜缺乏与负载铜的

SOD1 减少有关,将 SOD1 无定形聚集体的形成与 PD 联系起来^[23]。此外,有研究表明,CuATSM 向 SOD1 蛋白提供铜,这种铜复合物有助于维持线粒体中的正常铜代谢,并且 CuATSM 在各种体内 PD 小鼠模型中表现出类似的保护作用^[24]。由此看来,SOD1 的异常金属化和聚集在 PD 中起到一定的作用,这些发现有助于人们研究铜代谢,可为 PD 的治疗提供了新思路。

3 铜参与帕金森病的相关机制

3.1 铜参与 α -突触核蛋白异常聚集

α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)是一种小的外周膜蛋白,特异性定位于神经元的轴突末端,具有高度可溶性,在 PD 和其他突触核蛋白病的发病机制中起着核心作用^[25]。铜水平的改变和 α -Syn-铜络合物的增加可能在 PD 发病中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生起关键作用。Li 等^[26]发现 α -Syn 在残基 3-11、48-53 和 115-123 处对 Cu^{2+} 具有亲和力,其中残基 48-53 表现出最高的亲和力电喷雾电离质谱(electrospray ionization mass spectrometry, ESI-MS)和电化学证实了 Cu^{2+} 与 α -Syn 和 α -Syn 配合物的形成。还有研究发现,可溶性 α -突触核蛋白- Cu^{2+} 复合物具有多巴胺氧化酶活性,并在生物还原剂的存在下通过 $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ 氧化还原循环催化 ROS 的产生^[27]。此外, α -Syn-铜络合物的氧化还原活性可能会增加细胞氧化应激,这可能导致酪氨酸交联和神经递质多巴胺的氧化,而多巴胺神经元(主要存在于黑质中)在 PD 中对变性/死亡的易感性较高,由此表明铜代谢失调导致 α -Syn-铜络合物的沉积增加是 PD 的重要病理标志^[28]。Li 等^[29]进一步研究表明,重金属铜离子通过加速 α -突触核蛋白原纤维的朊病毒样繁殖,从而在 PD 的发病机制中发挥了新作用。此外,近期 Lothian 等^[30]提出了一种可能性,即铜可以诱导一小部分 α -Syn 分子触发成核过程,从而导致寡聚化,随后形成原纤维,并且只有在铜代谢紊乱的情况下才足以引发原纤维聚集,导致 PD 的发生发展。这些以铜为中心的氧化还原反应促进 α -Syn 的氧化和聚集,并在 PD 的发病中起不利作用。综上所述,铜离子对 α -Syn 蛋白聚集的浓度依赖性产生影响,强调了铜靶向 α -Syn 蛋白寡聚体进行治疗干预的重要性,Cu 极有可能成为临床检测的新型指标并对 PD 患者的治疗具有巨大的潜力。

3.2 铜参与多巴胺代谢

多巴胺(dopamine, DA)是最重要的儿茶胺神经递质之一,因为它参与了人类中枢神经系统的许多功能,包括调节躯体运动和参与精神情绪活动^[31]。多巴胺产生在黑质的腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA),特别是在下丘脑核和中脑。与其他单胺相比,多巴胺广泛分布于嗅球、中脑黑质、下丘脑、VTA、视网膜和导水管周围灰色区域^[32]。多巴胺代谢与线粒体自噬障碍、氧化应激等有关。多巴胺能神经元的失调或功能障碍与许多神经精神疾病有关,例如帕金森病、自闭症和精神分裂症^[33]。据报道,PD 的病理相关蛋白 α -Syn 的异常蛋白聚集通过与 toll 样受体(toll-like receptors, TLR)的相互作用激活小胶质细胞的 NLRP3 炎症小体,并最终通过核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的易位释放促炎细胞因子,并导致线粒体受损,从而损害多巴胺能神经元^[34]。多巴胺能神经的丧失和多巴胺缺乏会导致以强直、震颤和运动迟缓为特征的运动症状。有趣的是,过量接触有毒金属,如铜(Cu)、锌(Zn)、铁(Fe)会穿过血脑屏障进入大脑并导致多巴胺能神经元变性^[35]。有研究表明,铜暴露能够激活小胶质细胞分泌炎症产物,导致多巴胺能神经元焦亡,这与 C57BL/6J 小鼠小胶质细胞中 ROS/NF- κ B 通路的早期激活和随后的线粒体自噬障碍有关^[36]。有研究发现,当铜与 6-羟基多巴胺在纹状体内共同给药时,会增加多巴胺能变性,这一现象也伴随着氧化应激测定指数的增加,过氧化氢酶活性的降低,以及谷胱甘肽活性的增强^[37]。由此可见,铜可能通过多巴胺代谢增强氧化应激从而参与 PD 的发病机制。

3.3 铜参与线粒体功能障碍

线粒体是执行和协调细胞中各种代谢过程的必需细胞器,线粒体功能障碍严重影响细胞的健康并导致疾病,其中包括多种神经退行性疾病如阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化症等,尤其是 PD^[38]。有研究表明,PD 症状会因多种线粒体相关改变而加重,例如 ROS 产生、 Ca^{2+} 缓冲、线粒体动力学不平衡(包括裂变、融合、线粒体自噬)、生物遗传功能障碍、线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)破坏、蛋白质聚集、神经毒素和基因突变,这些突变表现为不健康的线粒体参与神经退行性变中的中枢神经系统,导致黑质区域的 DA 神经元发育迟缓,从而导致 PD^[39]。有研究表明,高水

平的 Cu 参与炎症、氧化和亚硝化应激(nitrosation stress, NS)反应的信号通路的激活,包括 NF- κ B 和激活蛋白-1,这些铜离子的不平衡会损害不同酶、蛋白质、受体和转运蛋白的结构、调节和催化功能,铜通过与蛋白质结合及诱导聚集体形成发生神经退行性变,以及破坏线粒体功能,消耗三磷酸腺苷并诱导 ROS 的产生,形成恶性循环导致 PD、AD 和 MS 的神经退行性变^[40]。有试验研究表明,Cu 处理的 A53T 小鼠的线粒体功能、神经系统发育、突触功能和免疫反应发生改变,这些变化与线粒体分裂蛋白增加、线粒体融合蛋白减少、线粒体自噬蛋白异常、多巴胺神经元表达降低、 α -Syn 表达增加、炎症因子释放和小胶质细胞激活有关^[41]。由此可见,低剂量的铜治疗改变了参与线粒体、神经发育和炎症反应的关键蛋白质,并影响了线粒体的 ROS 和 ATP 含量,对于了解 PD 的病理生理学至关重要,并可能为预防和治疗受影响的患者提供可能的新靶点。

3.4 铜参与氧化应激

氧化应激(oxidative stress, OS)被定义为活性氧的产生与内源性抗氧化防御系统之间的不平衡^[42]。一些研究表明,PD 患者大脑中内源性抗氧化剂(谷胱甘肽和辅酶 Q_{10})的水平较低,氧化多巴胺和铁含量较高,表明氧化应激在 PD 的病理学中起着至关重要的作用^[43]。活性氧被认为是 PD 发展的关键调节剂,当细胞的抗氧化能力降低时,自由基会导致产生多巴胺的细胞严重受损和死亡,以对抗氧化应激,许多细胞内反应会产生 ROS,包括 NADPH 氧化酶的激活、线粒体功能障碍和过氧化氢(H_2O_2)分解^[44]。许多研究表明,铜会破坏氧化还原稳态,同时诱导自由基的产生并降低黑质中的抗氧化剂水平,铜还可以通过与氧化衍生物结合,导致一系列有害的氧化还原化学过程而引起氧化损伤^[45]。Maina 等^[46]研究表明,使用 Cu^{2+} 和 H_2O_2 的金属催化氧化导致两种错误折叠蛋白 A β 和 α -Syn 形成交联,分别与阿尔茨海默病和 PD 相关。Behl 等^[47]研究发现,Cu 在过度暴露后,可以渗透到血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)并在大脑内移动,从而最终导致 OS 升级(通过活性氧依赖性途径)、路易体内的 α -Syn 聚集和脂质过氧化,从而导致 DA 神经细胞的破坏并促进 PD 的发作。此外,还有研究表明,长期铜暴露会改变运动功能,并以剂量依赖性方式诱导多巴胺能神经元丢失、星形胶质细胞增多症和小胶质细胞增生以及 α -Syn 的积累和聚集,铜

还能够以浓度依赖性方式诱导亚硝化应激^[48]。虽然铜代谢的具体调控机制仍需要进一步的研究,但不少学者认为在 PD 领域具有非常良好的应用前景。

3.5 铜与铁死亡

自 2012 年创造该术语以来,铁死亡的研究领域在过去几年中呈指数级增长^[49]。铁死亡是一种铁依赖性细胞死亡过程,是由脂质过氧化物的积累和铁的过度沉积引起的^[50]。铁死亡涉及多种生物学过程,如铁代谢、脂质代谢、氧化应激和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸、谷胱甘肽和辅酶 Q10 的生物合成^[51]。这一过程与 PD 患者黑质致密(sunstantianigrapars compacta, SNc) 中多巴胺能神经元的死亡有关。血浆铜蓝蛋白是肝分泌的重要蛋白质,在人体的铜离子分布和运输中扮演关键角色,并在维持铜离子稳态方面起重要作用^[52]。此外,Cp 还是一种亚铁氧化酶,参与人体内铁离子的代谢。Yang 等^[53]发现,COMMD10 通过降低细胞中的 Cu 来抑制 Cp 的表达,从而促进铁死亡,并且还可以抑制 HIF1 α /Cp 环,破坏肝细胞性肝癌中的 Cu-Fe 稳态来加重铁死亡和放射敏感性。由此可见,Cp 的合成依赖于铜,是铁死亡的重要调节因子,Cp 通过影响铜代谢进而在 PD 患者多巴胺能神经元死亡中发挥必不可少的作用。

4 总结与展望

PD 是一种进行性加重的难治性神经退行性疾病,病理进程中存在多种形式的铜代谢紊乱,这也是造成 PD 多巴胺神经元细胞丢失、运动功能障碍的关键因素。随着研究的不断深入,部分 PD 的内在分子机制逐渐清晰。铜是脑细胞中必不可少的辅助因子和各种酶的结构成分,这些酶参与许多重要的生化途径,如多巴胺代谢、氧化应激、线粒体功能障碍、 α -Syn 聚集和铁代谢。然而,如前所述,细胞中铜代谢发生紊乱与 PD 等神经退行性疾病密切相关。因此,需要对细胞中的铜进行严格调节,以确保铜被必需酶充分利用。虽然铜与 PD 中呼吸链、抗氧化防御和铁代谢机制之间存在显著的串扰关系,但其作用机制尚未完全明确,在 PD 中探讨铜代谢的研究数量少,研究设计难度大,是科研人员未来需要努力的方向。未来可针对铜代谢及其靶向不同信号通路在 PD 中的机制,建立信号通路网络,去探索铜参与 PD 发病机制中的蛋白质、代谢物

和信号通路,从而为 PD 提供更多的治疗选择和治疗新思路。但由于目前对铜代谢在 PD 中的机制研究仍较缺乏,铜治疗仍面临许多挑战,希望在未来能够对铜代谢进行深入研究,并将其应用于临床,成为 PD 的新疗法。

参考文献:

- [1] FENG Y S, YANG S D, TAN Z X, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease [J]. Life Sci, 2020, 245: 117345.
- [2] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284–2303.
- [3] CABREIRA V, MASSANO J. Parkinson's disease: clinical review and update [J]. Acta Med Port, 2019, 32(10): 661–670.
- [4] MOLLENHAUER B, VON ARNIM C A F. Toward preventing Parkinson's disease [J]. Science, 2022, 377(6608): 818–819.
- [5] BISAGLIA M, BUBACCO L. Copper ions and Parkinson's disease: why is homeostasis so relevant? [J]. Biomolecules, 2020, 10(2): 195.
- [6] PEZACKI A T, MATIER C D, GU X, et al. Oxidation state-specific fluorescent copper sensors reveal oncogene-driven redox changes that regulate labile copper(II) pools [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(43): e2202736119.
- [7] LI Y. Copper homeostasis: Emerging target for cancer treatment [J]. IUBMB Life, 2020, 72(9): 1900–1908.
- [8] AN Y, LI S, HUANG X, et al. The role of copper homeostasis in brain disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(22): 13850.
- [9] GROMADZKA G, TARNACKA B, FLAGA A, et al. Copper dyshomeostasis in neurodegenerative diseases-therapeutic implications [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9259.
- [10] 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.
- [11] SINGH N, KALLOLLIMATH P, SHAH M H, et al. Genetic analysis of ATP7B in 102 south Indian families with Wilson disease [J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0215779.
- [12] HARTWIG C, ZLATIC S A, WALLIN M, et al. Trafficking mechanisms of P-type ATPase copper transporters [J]. Curr Opin Cell Biol, 2019, 59: 24–33.
- [13] DUSEK P, LITWIN T, CZŁONKOWSKA A. Neurologic impairment in Wilson disease [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(Suppl 2): S64.
- [14] GONZALEZ-ALCOCER A, DUARTE-JURADO A P, SOTO-DOMINGUEZ A, et al. Unscrambling the role of redox-active biomaterials in dopaminergic neuronal death and promising metal chelation-based therapy for Parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1256.
- [15] CHAKRABORTY J, PAKRASHI S, SARBAJNA A, et al.

- Quercetin attenuates copper-induced apoptotic cell death and endoplasmic reticulum stress in SH-SY5Y cells by autophagic modulation [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(12): 5022–5041.
- [16] ŽENÍŠKOVÁ K, GRECHNIKOVA M, SUTAK R. Copper metabolism in *Naegleria gruberi* and its deadly relative *Naegleria fowleri* [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 853463.
- [17] SANZ F J, SOLANA-MANRIQUE C, PARICIO N. Disease-modifying effects of vincamine supplementation in *Drosophila* and human cell models of Parkinson's disease based on *DJ-1* deficiency [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14(12): 2294–2301.
- [18] KIM M J, OH S B, KIM J, et al. Association of metals with the risk and clinical characteristics of Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 55: 117–121.
- [19] ALTARELLI M, BEN-HAMOUDA N, SCHNEIDER A, et al. Copper deficiency: causes, manifestations, and treatment [J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34(4): 504–513.
- [20] CENDROWSKA-PINKOSZ M, OSTROWSKA-LESKO M, OGNIK K, et al. Dietary copper deficiency leads to changes in gene expression indicating an increased demand for NADH in the prefrontal cortex of the rat's brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6706.
- [21] XU J, SU X, BURLEY S K, et al. Nuclear SOD1 in growth control, oxidative stress response, amyotrophic lateral sclerosis, and cancer [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 427.
- [22] SHAFIQ K, SANGHAI N, GUO Y, et al. Implication of post-translationally modified SOD1 in pathological aging [J]. *Geroscience*, 2021, 43(2): 507–515.
- [23] TRIST B G, DAVIES K M, COTTAM V, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-like superoxide dismutase 1 proteinopathy is associated with neuronal loss in Parkinson's disease brain [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(1): 113–127.
- [24] KUO M T H, BECKMAN J S, SHAW C A. Neuroprotective effect of CuATSM on neurotoxin-induced motor neuron loss in an ALS mouse model [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 130: 104495.
- [25] LIU C, ZHAO Y, XI H, et al. The membrane interaction of alpha-synuclein [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 633727.
- [26] LI S, KERMAN K. Electrochemical detection of interaction between copper (II) and peptides related to pathological α -synuclein mutants [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(6): 3818–3826.
- [27] CALVO J S, Mulpuri N V, DAO A, et al. Membrane insertion exacerbates the α -Synuclein-Cu (II) dopamine oxidase activity; Metallothionein-3 targets and silences all α -synuclein-Cu (II) complexes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 158: 149–161.
- [28] WITTUNG-STAFSHEDE P. Crossroads between copper ions and amyloid formation in Parkinson's disease [J]. *Essays Biochem*, 2022, 66(7): 977–986.
- [29] LI Y, YANG C, WANG S, et al. Copper and iron ions accelerate the prion-like propagation of α -synuclein; a vicious cycle in Parkinson's disease [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 562–573.
- [30] LOTHIAN A, LAGO L, MUKHERJEE S, et al. Characterization of the metal status of natively purified alpha-synuclein from human blood, brain tissue, or recombinant sources using size exclusion ICP-MS reveals no significant binding of Cu, Fe or Zn [J]. *Metallomics*, 2019, 11(1): 128–140.
- [31] LAKARD S, PAVEL I A, LAKARD B. Electrochemical biosensing of dopamine neurotransmitter: areview [J]. *Biosensors*, 2021, 11(6): 179.
- [32] LATIF S, JAHANGEER M, MAKNOONRAZIA D, et al. Dopamine in Parkinson's disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 522: 114–126.
- [33] POST M R, SULZER D. The chemical tools for imaging dopamine release [J]. *Cell Chem Biol*, 2021, 28(6): 748–764.
- [34] LI Y, XIA Y, YIN S, et al. Targeting microglial α -synuclein/TLRs/NF- κ B/NLRP3 inflammasome axis in Parkinson's disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 719807.
- [35] RAJ K, KAUR P, GUPTA G D, et al. Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 753: 135873.
- [36] ZHOU Q, ZHANG Y, LU L, et al. Copper induces microglia-mediated neuroinflammation through ROS/NF- κ B pathway and mitophagy disorder [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 168: 113369.
- [37] CRUCES-SANDE A, RODRÍGUEZ-PÉREZ A I, HERBELLO-HERMELO P, et al. Copper increases brain oxidative stress and enhances the ability of 6-hydroxydopamine to cause dopaminergic degeneration in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(4): 2845–2854.
- [38] NG M Y W, WAI T, SIMONSEN A. Quality control of the mitochondrion [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 881–905.
- [39] TRIST B G, HARE D J, DOUBLE K L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): e13031.
- [40] MEZZAROLA L, ALFIERI D F, COLADOSIMÃO A N, et al. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases [J]. *Neurotoxicology*, 2019, 74: 230–241.
- [41] CHEN J, GAO X, ZHENG C, et al. Low-dose Cu exposure enhanced α -synuclein accumulation associates with mitochondrial impairments in mice model of Parkinson's disease [J]. *Toxicol Lett*, 2023, 387: 14–27.
- [42] VANDER POL A, VAN GILST W H, VOORS A A, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 425–435.
- [43] PERCÁRIO S, DASILVABARBOSA A, VARELA E L P, et al. Oxidative stress in Parkinson's disease: potential benefits of antioxidant supplementation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 2360872.

[44] HEMMATI-DINARVAND M, SAEDI S, VALILO M, et al. Oxidative stress and Parkinson's disease: conflict of oxidant-antioxidant systems [J]. Neurosci Lett, 2019, 709: 134296.

[45] PYATHA S, KIM H, LEE D, et al. Association between heavy metal exposure and Parkinson's disease: areview of the mechanisms related to oxidative stress [J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2467.

[46] MAINA M B, AL-HILALY Y K, BURRA G, et al. Oxidative stress conditions result in trapping of PHF-core tau (297-391) intermediates [J]. Cells, 2021, 10(3): 703.

[47] BEHL T, MADAAN P, SEHGAL A, et al. Mechanistic insights expatiating the redox-active-metal-mediated neuronal degeneration in Parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 678.

[48] GONZALEZ-ALCOCER A, GOPAR-CUEVAS Y, SOTO-DOMINGUEZ A, et al. Combined chronic copper exposure and aging lead to neurotoxicity *in vivo* [J]. Neurotoxicology, 2023, 95: 181-192.

[49] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.

[50] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications [J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125.

[51] QIU Y, CAO Y, CAO W, et al. The application of ferroptosis in diseases [J]. Pharmacol Res, 2020, 159: 104919.

[52] 江全鑫, 陈素贞, 刘军力. 铜蓝蛋白在脂质代谢稳态调控中作用的研究进展 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(1): 124-130.

[53] JIANG Q X, CHEN S Z, LIU J L. Research progress in ceruloplasmin regulation of lipid metabolism homeostasis [J]. J Shanghai Jiaotong Univ Med Sci, 2024, 44(1): 124-130.

YANG M, WU X, HU J, et al. COMM10 inhibits HIF1α/CP loop to enhance ferroptosis and radiosensitivity by disrupting Cu-Fe balance in hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1138-1150.

[收稿日期] 2024-04-29

编者·读者·作者

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与比较医学相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究进展、继续教育、设施设备、3R 等。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com>

期待您的来稿!