

综述

# 铜代谢异常与血管性痴呆的关系研究进展<sup>▲</sup>

高乐棋<sup>1,2</sup> 安红伟<sup>2</sup>

(1 广西中医药大学研究生院,广西南宁市 530200;

2 广西中医药大学第三附属医院/柳州市中医医院神经内科,广西柳州市 545001)

**【摘要】** 血管性痴呆(VAD)是老年期痴呆的第二大常见类型,铜代谢异常在VAD的发生与发展中起着重要作用,涉及动脉粥样硬化、氧化应激和线粒体功能障碍等机制。本文对铜代谢异常与VAD的关系的研究进展进行综述,以期为临床治疗提供理论依据。

**【关键词】** 铜代谢异常;血管性痴呆;动脉粥样硬化;氧化应激;线粒体功能障碍;综述

**【中图分类号】** R 743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2026)02-0277-04

**DOI:** 10.11675/j.issn.0253-4304.2026.02.17

血管性痴呆(vascular dementia, VAD)是老年期痴呆的第二大常见类型,其发病率仅次于阿尔茨海默病。该病是由脑区的血流长期慢性低灌注所引起的认知功能障碍综合征<sup>[1]</sup>。VAD的主要临床表现为认知功能及记忆损害,其危险因素包括动脉粥样硬化、糖尿病、肥胖、吸烟等,这些因素可导致大脑血管功能性损伤,并破坏髓鞘和轴突。髓鞘障碍可能加速轴突病变处淀粉样斑块形成;同时,由于负责清除淀粉样斑块的小胶质细胞被大量募集至髓鞘损伤部位,导致 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid beta, A $\beta$ )沉积斑块的清除率下降,进而引发神经元功能损伤<sup>[2]</sup>。脑动脉阻塞或血流减少可引发神经细胞死亡、异常神经炎症等,进而造成的白质损伤和神经元丢失,这是VAD病理生理发展的关键过程。

铜作为一种重要的微量元素,在人体内发挥多种生理功能。正常情况下,人体内的铜离子含量维持着动态平衡。Tsvetkov等<sup>[3]</sup>于2022年首次提出铜死亡是一种由金属离子铜介导的、具有调节性质的细胞死亡模式。在这一过程中,铜离子直接与线粒体呼吸链中的三羧酸循环成分——特定脂酰化部分相结合,导致脂酰化蛋白质聚集。这一聚集现象随后导致铁-硫蛋白簇表达水平下降,进而诱发一种蛋白质毒性应激状态,最终导致细胞死亡。铜离子的代谢失衡可能导致氧化应激、细胞凋亡和炎症反应

等一系列病理变化,进而影响大脑功能<sup>[4]</sup>。本文对铜代谢异常与VAD的关系的研究进展进行综述,以期为临床治疗提供理论依据。

## 1 铜的生理功能与代谢

铜是人体内必需的微量元素,参与多种生理过程,如能量代谢、抗氧化反应、铁代谢及神经递质合成等。人体通过食物摄取铜元素后,铜离子进入肠上皮细胞,主要由位于肠细胞顶端侧的铜转运蛋白1(copper transporter 1, CTR1)介导转运。食物中的二价铜离子被金属还原酶六跨膜前列腺上皮抗原和十二指肠细胞色素b还原为单价铜离子( $\text{Cu}^+$ )<sup>[5]</sup>。CTR1主要负责转运铜离子。铜经胃肠道吸收后,进入血液循环,随即与血液中的可溶性分子伴侣结合<sup>[6]</sup>。在细胞质内部,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)铜伴侣蛋白与SOD1相互作用,将铜离子传递给特定的蛋白质,或者被金属硫蛋白结合并储存起来<sup>[7]</sup>。大部分 $\text{Cu}^+$ 由肝脏通过特定途径高效转运至血液循环中。该途径始于铜伴侣蛋白抗氧化蛋白1(antioxidant 1 copper chaperone, ATOX1),通过铜转运ATP酶 $\beta$ (copper transporting ATPase beta, ATP7B)的作用,最终到达高尔基复合体,在此完成铜的代谢和分泌过程<sup>[8]</sup>。在血液中, $\text{Cu}^+$ 再次与可溶性

<sup>▲</sup>基金项目:广西自然科学基金(2023GXNSFAA026207)

第一作者简介:高乐棋,在读硕士研究生,研究方向为中西医结合防治脑血管病。

通信作者简介:安红伟,硕士,主任医师,研究方向为中西医结合防治脑血管病。

分子伴侣结合,特别是与 $\alpha 2$ -球蛋白(也称作前铜蓝蛋白)结合,形成铜蓝蛋白,随后被输送到身体各个特定的组织和器官中<sup>[9]</sup>。铜被转运至靶组织后,主要以 $\text{Cu}^+$ 的形式参与催化多种生理反应,包括线粒体氧化磷酸化代谢、神经递质代谢、氧化还原稳态的维持及细胞外基质的重塑<sup>[10]</sup>。然而,铜在人体内的浓度过高或过低都可能引起细胞损伤。铜离子通过与氧自由基的相互作用,产生氧化应激,导致脂质过氧化、蛋白质损伤及DNA突变,从而引发一系列病理变化。

## 2 脑细胞的铜代谢

铜是大脑中含量位居第三的必需微量元素,主要分布于多个关键脑区,包括丘脑、纹状体和海马体等,对于维持正常的中枢神经系统的结构与功能至关重要。大脑内铜缺乏会直接抑制铜依赖性酶(多巴胺- $\beta$ -羟化酶)的生理功能。多巴胺- $\beta$ -羟化酶是神经递质合成的关键酶,其功能受损可能干扰突触形成和轴突生长,导致中枢神经系统创伤<sup>[11]</sup>。铜离子通过催化氧自由基的生成引发氧化应激反应,这种氧化损伤在VAD中尤为显著,因为VAD患者常伴有脑血流减少及缺血再灌注损伤,可进一步加剧氧化应激的程度。线粒体作为细胞的能量工厂,其功能受铜离子调控。铜离子通过影响线粒体呼吸链中的细胞色素c氧化酶,调节三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的生成<sup>[12]</sup>。铜缺乏或过量都会引起线粒体功能障碍,进而影响神经元的能量供应和存活,最终导致神经元死亡。

## 3 铜代谢异常与VAD的相关作用机制

铜离子可与多种蛋白质或酶结合,参与调节能量代谢、线粒体功能及抗氧化防御等多个生理过程。在正常生理状态下,人体内铜离子浓度维持动态平衡,该平衡一旦被打破,可能引发多种与铜或铜离子相关的疾病<sup>[13]</sup>。铜代谢异常与血管异常、氧化应激、炎症反应及线粒体功能障碍等因素密切相关,可能通过破坏脑血管稳态、加剧氧化损伤、促进炎症反应及干扰线粒体能量代谢引起脑功能损伤<sup>[14]</sup>。这些损伤进一步减少大脑血流量,加剧认知功能衰退,最终导致VAD等神经认知障碍的发生或进展。

**3.1 血管钙化** 铜在动脉粥样硬化病理过程中发挥重要作用。研究表明,高血清铜水平与动脉粥样硬化性心血管疾病的发生风险增加有关<sup>[15]</sup>。过量的铜可

诱发氧化应激,形成铜-同型半胱氨酸复合物,导致血管损伤和内皮功能障碍<sup>[16]</sup>。在载脂蛋白E敲除的心肌损伤小鼠模型中,使用铜螯合剂可有效抑制动脉粥样硬化病变的发展,并改善心血管系统的炎症<sup>[17]</sup>。在新生内膜血管平滑肌细胞或受损的动脉粥样硬化血管中,CTR1/ATOX1/铜转运蛋白 $\alpha$ 链(ATPase copper transporting alpha, ATP7A)/Rac家族小GTPase1途径在 $\text{Cu}^+$ 转运过程中促进赖氨酸氧化酶向赖氨酸氧化酶转化,赖氨酸氧化酶可促进弹性蛋白和基质蛋白的交联,而 $\text{Cu}^+$ 缺乏会抑制赖氨酸氧化酶的作用,从而导致血管内膜破裂<sup>[18]</sup>。铜代谢障碍会加重动脉粥样硬化,从而诱发或加重VAD相关的认知功能障碍。

**3.2 氧化应激与炎症反应** 大脑中的铜含量仅次于肝脏。在血脑屏障上,铜离子主要依赖CTR1与ATP7A这两种转运蛋白进行跨膜运输,从而分布到大脑的各个区域。过量的铜暴露可诱导氧化应激,直接损伤神经元,并可通过激活核因子 $\kappa\text{B}$ 等信号通路引发慢性神经炎症反应<sup>[19]</sup>。这种持续的炎症状态会加速VAD的病理进程。铜诱导产生的活性氧会通过增加细胞内钙离子内流导致内质网应激<sup>[20]</sup>,从而触发神经退行性病变, $\text{Cu}^+$ 可能通过铜死亡相关通路在缺血后诱导神经元死亡,进而促进VAD的发生<sup>[21]</sup>。

细胞在氧化和抗氧化过程之间维持动态平衡,铜离子在氧化态和还原态之间循环转化时参与此过程,导致羟自由基的形成,羟自由基会分别与DNA和脂质发生反应,造成DNA损伤和脂质过氧化<sup>[22]</sup>。作为铜依赖性SOD和铜蓝蛋白基因的辅助因子,铜在多种代谢和氧化反应中起着至关重要的作用<sup>[23]</sup>。铜锌型SOD1是一种二聚体细胞质酶,可催化超氧阴离子转化为过氧化氢。SOD1的过表达能够降低活性氧水平并提高神经干细胞的存活率,从而保护SOD1 G93A转基因大鼠的大脑免受短暂性局灶性脑缺血和短暂性全脑缺血的损害<sup>[24]</sup>。海马作为大脑中枢中负责记忆的关键区域,容易受到血液灌注不足的影响。研究发现,针刺疗法具有激活抗氧化机制或改善海马线粒体功能障碍的作用,有助于预防空间记忆能力损害<sup>[25]</sup>。同时,针刺可改善认知损害,其作用机制可能与针刺治疗有助于降低氧化应激有关<sup>[26]</sup>。因此,笔者认为,大脑海马区高浓度的铜含量可能通过引发铜死亡,参与VAD的发生与发展,从而导致不良预后。

**3.3 线粒体功能失调** 铜诱导的细胞死亡需要线粒体的参与<sup>[27]</sup>。铜通过影响线粒体呼吸功能,导致ATP合成障碍,进而诱导细胞死亡。线粒体功能障碍会导致活性氧的过量产生,从而促使氧化型LDL在血管壁

积聚,促进动脉粥样硬化的形成,而动脉粥样硬化是VAD发生的重要因素<sup>[28]</sup>。线粒体作为协调细胞代谢的核心细胞器,其功能障碍会破坏细胞能量与稳态,导致神经退行性疾病。研究表明,VAD的发生和发展与海马神经元内的线粒体功能障碍密切相关<sup>[29]</sup>。另外,铜代谢异常可导致铜离子浓度失衡,从而诱发铜死亡。铜死亡是由铜离子直接作用于线粒体脂酰化蛋白而引发的调节性细胞死亡方式,与线粒体功能失调关系密切。国内学者通过机器学习等生物信息学方法分析VAD相关基因与铜死亡的联系,推测铜死亡可能参与VAD的发生和发展过程,并发现海蛤壳、鱼鳔胶等传统中药材可作为临床上治疗VAD的新型分子药物的潜在来源材料<sup>[30]</sup>。然而,作为一种新型的调节性细胞死亡方式,铜死亡与神经退行性疾病的相关研究目前尚处于初级阶段<sup>[31]</sup>,其具体分子机制及在VAD中的作用仍有待深入探索。

3.4 影响突触可塑性与神经递质释放 铜离子可影响突触可塑性和神经递质释放。N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体参与突触可塑性和神经信号传递,铜离子通过与NMDA受体的亚基结合,调节其活性,进而影响钙离子的内流和突触后信号传导。研究表明,适量铜离子可增强NMDA受体功能,促进长时程增强的形成,从而改善学习和记忆能力<sup>[32]</sup>。然而,过量铜离子会导致NMDA受体过度激活,导致钙离子流入细胞内,激活相关蛋白酶,从而使线粒体氧化产物蓄积,造成海马细胞死亡<sup>[33]</sup>。此外,铜离子还参与调节谷氨酸能神经传递。谷氨酸是兴奋性神经递质,铜离子通过调节谷氨酸的释放和再摄取,影响突触传递效率。过量的铜离子会导致谷氨酸的过度释放,从而诱导海马和额叶皮层细胞凋亡和星形胶质细胞增生,导致记忆功能受损<sup>[34]</sup>。铜稳态失衡可能是多种神经退行性疾病的共同病理机制。铜离子紊乱可诱发过度的氧化应激、神经递质平衡失调及炎症反应加剧,从而加速细胞损伤<sup>[34]</sup>。铜离子还通过调节其他神经递质如多巴胺和去甲肾上腺素的合成,影响大脑功能。研究表明,铜离子可以通过调节多巴胺-β-羟化酶的活性,影响去甲肾上腺素的合成,进而调节情绪和应激反应<sup>[35]</sup>。综上,铜离子在大脑中的功能远超传统认知的氧化还原反应范畴,其在突触可塑性调控与神经递质释放中的关键作用可为阐明铜代谢异常与VAD发病机制提供新的视角。

## 4 结 语

铜在大脑中的代谢和功能调控是一个复杂的过程,涉及多种酶系统和多个信号通路。铜的缺乏或过量均会对大脑功能产生不利影响,尤其是在VAD等神经退行性疾病中表现更为显著。铜代谢异常可能通过诱导氧化应激、线粒体功能障碍和神经递质失调等机制,加剧神经认知障碍相关疾病的进展。铜代谢异常为VAD的治疗提供了新的靶点,铜螯合剂和抗氧化治疗等策略有望成为VAD潜在的治疗方向。然而,铜代谢异常与VAD之间的具体分子机制仍需进一步研究,以期为临床治疗提供可靠的理论依据。

## 参 考 文 献

- [1] O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia [J]. *Lancet*, 2015, 386: 1698-1706.
- [2] Depp C, Sun T, Sasmita AO, et al. Myelin dysfunction drives amyloid-β deposition in models of Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2023, 618: 349-357.
- [3] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. *Science*, 2022, 375: 1254-1261.
- [4] Tsui KH, Hsiao JH, Lin LT, et al. The cross-communication of cuproptosis and regulated cell death in human pathophysiology [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(1): 218-230.
- [5] Doguer C, Ha JH, Collins JF. Intersection of iron and copper metabolism in the mammalian intestine and liver [J]. *Compr Physiol*, 2018, 8(4): 1433-1461.
- [6] Zheng G, Zhang JQ, Xu Y, et al. Involvement of CTR1 and ATP7A in lead (Pb)-induced Copper (Cu) accumulation in choroidal epithelial cells [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 225(1): 110-118.
- [7] Robinson NJ, Winge DR. Copper metallochaperones [J]. *Annu Rev Biochem*, 2010, 79: 537-562.
- [8] Liang JL, Wang RT, Wu HX, et al. Copper metabolism and cuproptosis: broad perspectives in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1555858.
- [9] Ramos D, Mar D, Ishida M, et al. Mechanism of copper uptake from blood plasma ceruloplasmin by mammalian cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149516.
- [10] Zhang YT, Wen MH, Qin GT, et al. Subcellular redox responses reveal different Cu-dependent antioxidant defenses between mitochondria and cytosol [J]. *Metallomics*, 2022, 14(11): mfac087.

- [11] Senard JM, Rouet P. Dopamine beta-hydroxylase deficiency [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 7.
- [12] 杨悦, 杨文明, 魏涛华, 等. 肝豆扶木汤通过 JNK 信号通路对 Wilson 病肝纤维化小鼠的干预作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(12): 119-126.
- [13] Yang YN, Wu JX, Wang LS, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease [J]. *Med Comm*, 2024, 5(10): e724.
- [14] 周连鹏, 李伟峰, 董新刚, 等. 铜稳态调节机制在认知障碍中的作用探析 [J]. *中国全科医学*, 2025, 28(23): 2941-2949.
- [15] Kunutsor SK, Dey RS, Laukkanen JA. Circulating serum copper is associated with atherosclerotic cardiovascular disease, but not venous thromboembolism: a prospective cohort study [J]. *Pulse (Basel)*, 2021, 9(3/4): 109-115.
- [16] Dong DY, Wang B, Yin W, et al. Disturbance of copper homeostasis is a mechanism for homocysteine-induced vascular endothelial cell injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76209.
- [17] Wei H, Zhang WJ, McMillen TS, 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.
- [18] Ashino T, Sudhakar 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.
- [19] Deng HD, Zhu S, Yang HR, et al. The dysregulation of inflammatory pathways triggered by copper exposure [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(2): 539-548.
- [20] Li M, Tang S, Velkov T, et al. Copper exposure induces mitochondrial dysfunction and hepatotoxicity *via* the induction of oxidative stress and PERK/ATF4-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *Environ Pollut*, 2024, 352: 124145.
- [21] Kawahara M, Tanaka KI, Kato-Negishi M. Zinc, copper, and calcium: a triangle in the synapse for the pathogenesis of vascular-type senile dementia [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(7): 773.
- [22] Valko M, Jomova K, Rhodes C J, et al. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(1): 1-37.
- [23] de Man AME, Stoppe C, Koekkoek KWAC, et al. What do we know about micronutrients in critically ill patients? A narrative review [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2025, 49(1): 33-58.
- [24] Xu LY, Ryugo DK, Pongstaporn T, et al. Human neural stem cell grafts in the spinal cord of SOD1 transgenic rats: differentiation and structural integration into the segmental motor circuitry [J]. *J Comp Neurol*, 2009, 514(4): 297-309.
- [25] 张嘉文, 仲伟博, 张森. 针刺调控线粒体自噬治疗阿尔茨海默病机制研究概述 [J/OL]. *中医学报*. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20250901.1512.105>.
- [26] Zhao WB, Zou W. Effects of electroacupuncture on postoperative cognitive dysfunction and its underlying mechanisms: a literature review of rodent studies [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1384075.
- [27] 齐芸珑, 唐玲, 钱程. 铜代谢失衡诱导的铜死亡机制及其在肿瘤治疗中的作用 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(2): 169-174.
- [28] Kluge MA, Fetterman JL, Vita JA. Mitochondria and endothelial function [J]. *Circ Res*, 2013, 112(8): 1171-1188.
- [29] 毕珂瑶, 李赫妍, 苏景超, 等. 电针调控 P13K/AKT/mTOR 通路改善血管性痴呆大鼠海马神经元炎症和氧化损伤机制 [J]. *上海针灸杂志*, 2024, 43(3): 326-334.
- [30] 卓桂锋, 陈炜, 朱健敏, 等. 血管性痴呆铜死亡关键差异基因的生物信息学分析及防治中药筛选 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7120-7129.
- [31] Li LH, Lv LZ, Wang ZD, et al. From copper homeostasis to cuproptosis: a new perspective on CNS immune regulation and neurodegenerative diseases [J]. *Front Neurol*, 2025, 16: 1581045.
- [32] You HT, Tsutsui S, Hameed S, et al. A $\beta$  neurotoxicity depends on interactions between copper ions, prion protein, and N-methyl-D-aspartate receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(5): 1737-1742.
- [33] Kalita J, Kumar V, Misra UK, et al. Memory and learning dysfunction following copper toxicity: biochemical and immunohistochemical basis [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 3800-3811.
- [34] 徐楚蓉, 苟格, 吴世琪, 等. 铜代谢障碍和铜死亡在神经退行性疾病和肿瘤发生中的作用 [J]. *生理科学进展*, 2024, 55(5): 458-464.
- [35] Schmidt K, Ralle M, Schaffer T, et al. ATP7A and ATP7B copper transporters have distinct functions in the regulation of neuronal dopamine- $\beta$ -hydroxylase [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(52): 20085-20098.

(收稿日期: 2025-11-04 修回日期: 2026-01-07)