

铜死亡在糖尿病并发症中的研究进展

胡可心¹, 方朝晖^{1,2,3*}, 许奇¹, 毕正¹, 钱爱¹

¹安徽中医药大学第一附属医院内分泌科, 安徽合肥 230031; ²安徽中医药大学新安医学教育部重点实验室, 安徽合肥 230038; ³合肥综合性国家科学中心大健康研究院, 安徽合肥 230071

[中图分类号] R587.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0323.2025.0618

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 胡可心, 方朝晖, 许奇, 等. 铜死亡在糖尿病并发症中的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(2): 257-264.

[收稿日期] 2025-03-02 [录用日期] 2025-05-29 [上线日期] 2025-06-18

[摘要] 糖尿病的慢性并发症通常影响多个系统, 且多结伴出现。尽管目前治疗手段不断更新, 但在制定个性化治疗方案上仍充满挑战。铜死亡作为一种新兴的细胞死亡方式, 其机制与铁死亡相似, 涉及过量的铜通过破坏线粒体的三羧酸循环并引发蛋白质毒性应激, 最终导致细胞死亡。近些年, 靶向铜死亡这一新型细胞死亡机制的策略在糖尿病并发症研究领域备受瞩目。本文综述了铜死亡的发生机制及其在糖尿病中的相关基因靶点, 并从肾脏病变、心肌病变和视网膜病变等多方面详细探讨了铜死亡介导糖尿病并发症发生发展的具体机制, 以为糖尿病及其相关并发症的临床治疗提供新思路。

[关键词] 糖尿病; 并发症; 铜死亡; 基因; 三羧酸循环; 靶点

Research progress on cuproptosis in diabetic complications

Hu Ke-Xin¹, Fang Zhao-Hui^{1,2,3*}, Xu Qi¹, Bi Zheng¹, Qian Ai¹

¹Endocrine Department, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230031, China

²Key Laboratory of Xin'an Medical Ministry of Education, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230038, China

³Institute of Health, Hefei Comprehensive National Science Center, Hefei, Anhui 230071, China

*Corresponding author, E-mail: fangzhaohui1111@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82474431), the University Synergy Innovation Program of Anhui Province (GXXT-2020-025), and the Special Project of Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine Institute, Institute of Great Health (2023CXMMTCM003)

[Abstract] Chronic complications of diabetes mellitus typically affect multiple systems and often occur concurrently. Despite the continuous updating of current treatment methods, formulating personalized regimens remains challenging. Cuproptosis, as an emerging form of cell death, shares similarities with ferroptosis in its mechanism. It involves excessive copper disrupting the mitochondrial tricarboxylic acid cycle and triggering proteotoxic stress, ultimately leading to cell death. In recent years, targeting cuproptosis, a novel cell death mechanism, has attracted significant attention in the research field of diabetic complications. This review summarizes the molecular mechanisms of cuproptosis and its related gene targets in diabetes, and elaborates on the specific mechanisms by which cuproptosis mediates the occurrence and development of diabetic complications from multiple aspects, such as renal disease, myocardial lesions, and retinopathy, aiming to provide new perspectives for clinical treatment of diabetes and its related complications.

[Key words] diabetes mellitus; complication; cuproptosis; gene; tricarboxylic acid cycle; target

糖尿病所致的大血管和微血管等多种并发症是糖尿病死亡的重要原因。但糖尿病及其并发症的发病机制复杂多样, 多集中于氧化应激、炎症反应和细胞因子的变化等研究领域^[1-3]。2022年

[基金项目] 国家自然科学基金(82474431); 安徽省高校协同创新项目(GXXT-2020-025); 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所“揭榜挂帅”项目(2023CXMMTCM003)

[作者简介] 胡可心, 硕士研究生, 主要从事中医药防治内分泌疾病方面的研究

[通信作者] 方朝晖, E-mail: fangzhaohui1111@163.com

Tsvetkov等^[4]报道了铜死亡(cuproptosis)这一新的细胞死亡机制,即通过铜与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)中的硫辛酰化组分直接结合,导致硫辛酰化蛋白质聚集和含Fe-S簇蛋白丢失,从而引发蛋白毒性应激和细胞死亡。现阶段国内铜死亡的相关研究多集中于肿瘤及威尔逊病(Wilson disease, WD)^[5-8]。在肿瘤学领域,研究多集中于铜复合物或相关分子对癌症的治疗和预测^[9];在WD方面,研究多集中于铜元素导致细胞死亡的机制,而铜死亡在糖尿病领域的研究仍处于起步阶段。因此,本文综述了铜死亡的生理病理机制及其在糖尿病中的相关基因靶点,重点论述了铜死亡调控糖尿病合并肾脏病变、心肌病变、视网膜病变、脑部病变及糖尿病性白内障的发生发展机制的研究进展,旨在推动铜死亡的进一步研究,以探索糖尿病及其并发症更有效的诊断与治疗方

1 铜死亡的机制

铜元素是人体细胞不可或缺的金属元素之一,负责参与线粒体呼吸、细胞能量代谢、氧运输等多种生理病理过程。但在病理情况下,如ATP酶铜转运 β 蛋白(ATPase copper transporting β , ATP7B)的功能丧失或降低所诱导的铜在细胞中过度积累,便可产生细胞毒性^[10]。研究发现,铜死亡相关基因铁氧还蛋白1(ferredoxin 1, FDX1)可将 Cu^{2+} 还原为铜,FDX1/硫辛酸合成酶(lipoic acid synthetase, LIAS)控制上游蛋白质的硫辛酰化;铜还可直接与二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶(dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT)结合并促进其寡聚化,从而改变其结构和稳定性,使其更容易聚集,最终阻碍TCA的活性^[11]。此外,过量的 Cu^{2+} 会促进谷胱甘肽(glutathione, GSH)氧化,减少GSH含量,升高游离铜水平,并影响ATP酶铜转运 α/β (ATP7A/7B)的功能^[12]。值得注意的是,细胞内GSH水平的降低与硫辛酰化蛋白DLAT寡聚化的增加相对应,可使肿瘤细胞更易发生铜死亡。同时,铜在体内与 H_2O_2 的反应类似芬顿反应,可生成 Cu^{2+} 与 OH^- ,从而引发脂质、蛋白质及DNA的氧化,导致细胞各分子的损伤; Cu^{2+} 还可与GSH生成铜和谷胱甘肽二硫化物,再通过额外的芬顿反应生成铜以产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),后者引发的细胞毒性和遗传毒性可导致细胞死亡^[13]。总之,铜稳态失衡、硫辛酰化蛋白寡聚化、GSH耗竭及ROS积累等都与铜死亡有关。

2 糖尿病的铜死亡相关基因

近年来,众多研究发现,铜死亡相关基因与糖尿病的发生发展存在一定的相关性,如丙酮酸脱氢

酶复合物(pyruvate dehydrogenase complex, PDC)、ATP7A/B、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)和热休克蛋白70(heatshockprotein70, HSP70)等,这使得靶向铜死亡途径的糖尿病治疗成为潜在方向。

2.1 PDC PDC是TCA的关键参与酶,由丙酮酸脱氢酶 α 1(pyruvate dehydrogenase E1 alpha 1, PDHA1)、丙酮酸脱氢酶 β (pyruvate dehydrogenase E1 beta, PDHB)、DLAT和二氢硫辛酰胺脱氢酶(dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD)组成,而研究证实编码PDC各组分的基因均为参与铜死亡的关键基因^[4,14]。PDC通过催化丙酮酸参与TCA,导致ATP增多,进而调控 K^+ 通道关闭、 Ca^{2+} 通道打开,增加胰岛素的吐作用,对胰岛素分泌具有重要的调控作用^[15]。一项有关糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)患者的临床研究也发现,DKA患者体内PDC活性降低,提示铜死亡所引起的酶活性改变可能参与了糖尿病的代谢紊乱^[16]。动物实验同样证实,敲除小鼠体内的PDHA1基因后,小鼠表现出葡萄糖耐量受损和胰岛分泌功能明显降低,而胰岛素敏感性没有受损^[17]。上述研究结果揭示了PDC在胰岛素形态和功能调节中的关键作用,也为铜死亡直接影响糖尿病胰岛 β 细胞功能提供了直接证据。

2.2 ATP7A与ATP7B ATP7A与ATP7B是分别位于X及13号染色体的铜转运ATP酶,主要功能涉及铜的分布及外排。研究发现,WD即ATP7B基因突变引起的铜代谢疾病,导致铜过度积累,触发铜死亡^[5]。一例由WD引起糖尿病发病的特殊病例报道发现,青霉胺等铜螯合剂不仅可改善铜代谢,也可改善患者的胰岛功能,使糖化血红蛋白水平降低,且胰岛素用量明显减少^[10]。Li等^[10]认为,上述患者胰岛功能的改善可能归因于铜螯合剂,其减轻了ATP7B基因突变所导致的铜过载对胰岛 β 细胞的损伤。同时,有研究发现,糖尿病患者及小鼠体内的ATP7A表达降低,且可通过运动部分恢复^[18]。上述研究提示,铜转运体系异常所致的铜死亡可能是导致糖尿病胰岛功能受损的重要原因。

2.3 CDKN2A CDKN2A是一种细胞周期调节基因,Tsvetkov等^[4]通过全基因组阳性筛选得出CDKN2A是铜离子载体敏感性的负调节基因,可抑制细胞对铜离子载体的敏感性,从而预防铜的胞内沉着。已有研究发现,CDKN2A与2型糖尿病易感性明显相关^[19],且影响糖尿病肾病^[20]或妊娠糖尿病^[21]的发生发展。体内铜的过度积累可诱导CDKN2A的过度表达,通过影响细胞周期限制胰岛 β 细胞的再生,介导细胞衰老,与铜死亡形成恶性循环共同损害胰岛功能,最终导致胰岛素分泌不足;同时该研究还发

物歧化酶水平明显降低,因此铜浓度被认为可通过氧化应激反应来加快DKD的病情进展^[28]。鉴于DKD中铜浓度升高,最近一项研究利用GEO数据库筛选出3种DKD中免疫相关的铜死亡基因:卵泡抑素样蛋白1(follistatin-like protein 1, *FSTL1*)、CX3C趋化因子受体1(CX3C chemokine receptor1, *CX3CR1*)和前梯度蛋白2(anterior gradient-2, *AGR2*),相关性分析显示,三者均与血清肌酐水平呈正相关,与肾小球滤过率呈负相关;基因富集分析显示,三者与免疫细胞因子信号传导、先天免疫系统、白细胞介素信号传导及补体和凝血级联途径等免疫系统通路具有强关联性^[29]。但*FSTL1*主要集中在足细胞和肾小球系膜细胞中表达,既往研究证明,*FSTL1*可影响IgA肾病、膜性肾病等多种肾病的进展^[30]。*CX3CR1*作为一种趋化因子受体基因,主要在T淋巴细胞、单核细胞及肥大细胞中表达,Jin等^[31]通过整合生物信息学分析和动物实验验证发现,*CX3CR1*对小鼠肾功能的影响主要与其诱导铜死亡进而介导免疫原性细胞死亡有关。*AGR2*是一种主要在内质网中产生的酶,其高表达于肾小管髓袢部位的细胞,一项DKD的临床试验结果显示,与亚肾病性蛋白尿组比较,肾病性蛋白尿组*AGR2*蛋白水平明显升高,且*AGR2*表达水平高与较低的肾功能相关,因此*AGR2*影响DKD可能依赖于铜超载所诱导的免疫相关的肾小管间质损伤^[32]。上述多项研究共同验证了*FSTL1*、*CX3CR1*和*AGR2*不仅作为铜死亡的特征基因,也通过免疫途径影响DKD的发展,具有作为诊断DKD标志物的巨大潜力。同时,Li等^[33]发现,高铜和阿霉素暴露可明显增加细胞内及肾组织的铜浓度,从而导致足细胞骨架损伤;抑制铜死亡则可减轻阿霉素诱导的线粒体损伤、活性氧生成及线粒体膜电位去极化,恢复ATP合成,改善DKD患者的肾功能。此外,该研究转录组测序结果显示,巨噬细胞产生的C-X-C基序趋化因子5(C-X-C motif chemokine ligand 5, *CXCL5*)差异最明显;高铜和阿霉素均可上调*CXCL5*的表达,而*CXCL5*缺失则可抑制铜死亡,减轻足细胞骨架损伤,提示*CXCL5*可通过诱导铜死亡导致线粒体功能障碍,进而引起足细胞骨架损伤^[33]。上述研究揭示了铜过度积累可通过诱导铜死亡加速DKD进展的双重机制:一是铜超载直接诱发氧化应激和线粒体功能障碍;二是通过*FSTL1*、*CX3CR1*及*AGR2*等特征基因参与免疫相关途径影响疾病的发展。这些基因的表达不仅与肾功能直接相关,更揭示了足细胞损伤与免疫细胞途径在DKD中的关键作用,为DKD提供了多个潜在的基因治疗靶点。未来需进一步探索这些基因在体内的运行机制,并尝试研究同时影响铜死亡与免疫调节的新型治疗手段。

3.2 糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)

DCM的特征是由于心肌细胞死亡、变性及异常增殖所导致的心肌重塑和心功能不全,临床表现为左心室肥厚甚至心力衰竭。近年来,铜死亡逐渐被视为心血管疾病发生发展的重要机制,其涉及线粒体功能障碍、ROS积累、免疫细胞抑制等多个方面^[34]。在生理条件下,心脏是铜浓度较高的4个器官(眼睛、心脏、肝脏和大脑)之一,同时心肌细胞的线粒体也最多^[35]。研究发现,过量的铜在心肌缺血后被动动员,可通过催化羟基自由基的产生来诱导小鼠心肌细胞凋亡,从而导致心肌组织损伤^[36]。曲恩汀是WD的临床常用药物,作为一种铜离子选择性螯合剂可促进体内多余的铜从尿液中排出,进而减轻体内铜的过度积累,减少铜死亡。一项随机安慰剂对照研究发现,曲恩汀可改善DCM患者的左心室肥厚和心功能不全,为铜离子选择性螯合剂作为DCM的临床用药提供了确切的依据^[37]。Huo等^[38]通过构建糖尿病小鼠模型发现,小鼠血液和心肌中晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end-products, AGEs)浓度的明显升高可导致心肌细胞死亡。更重要的是,AGEs和铜具有协同毒性,且通过铜离子特异性螯合剂的干预,可在一定程度上减轻这种毒性。这一现象提示AGEs可能促进了铜的过度积累,从而诱导铜死亡的发生并导致心脏毒性。该研究进一步探究其机制发现,糖尿病中AGEs的过度增多可通过激活并上调转录因子3(activating transcription factor, ATF3)/Spi-1原癌基因(Spi-1 proto-oncogene gene, SPI1),从而激活铜转运蛋白1(copper transport protein 1, CTR1),使铜在心肌细胞中积累,扰乱铜稳态,进而出现Fe-S簇蛋白的消失,以及DLAT和二氢硫辛酰琥珀酰转移酶(dihydroliipoamide succinyl-transferase, DLST)的硫辛酰化,影响TCA,加剧心肌细胞的线粒体功能障碍,最终出现心肌细胞死亡。为了确定DCM中铜死亡相关生物标志物及潜在病理机制,Chen等^[39]通过分析铜死亡相关基因在心肌组织中的表达发现,DCM患者中赖氨酰氧化酶样2基因(lysyl oxidase like 2 gene, LOXL2)和血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)表达水平明显高于健康人。LOXL2是一种参与胶原蛋白降解的酶,需要铜离子来激活,通过催化胶原蛋白的交联和沉积在细胞纤维化中起核心作用。铜的过度积累可促使该基因过表达,使胶原蛋白和细胞外基质的其他成分过度沉积,从而导致心脏、血管和其他器官的纤维化,最终导致多种心血管疾病的发展^[40]。Johnson等^[41]还发现,DCM小鼠血清中LOXL2浓度和心肌LOXL2 mRNA表达水平较高,而暴露于高糖环境的LOXL2缺陷型H9C2心肌细胞中

促纤维化蛋白的表达水平较低。上述研究结果表明, DCM的心肌纤维化是高糖环境诱导的继发性改变, 且在此病理过程中铜离子通过调控 LOXL2 的表达与活化, 在糖尿病心肌纤维化中发挥关键作用, 这可能与铜的过度积累所诱导的铜死亡有关。VEGFA 是重要的具有促血管生成活性的生长因子, 在高糖环境下, 携氧功能减弱导致的局部缺氧状态会刺激 VEGFA 的产生^[42]。Chen 等^[39]的研究同时发现, VEGFA 水平与 LOXL2 所诱导的心肌纤维化呈明显正相关, 这与机体响应心肌纤维化出现代偿性的微血管生成有关。值得注意的是, VEGFA 刺激下的铜死亡特征蛋白 CTR1 可迅速硫酸化并持续刺激血管内皮细胞生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2), 从而促进血管的生成^[42]。此外, VEGFA 还可能通过沉默调节蛋白 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/叉头框转录因子 O3a (Forkhead-box transcription factor O3a, FOXO3a)/锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase, MnSOD) 通路来抑制线粒体的氧化应激, 缓解心力衰竭大鼠的心功能不全, 从而发挥心脏保护作用^[43]。上述研究提示, LOXL2 可通过激活铜死亡的发生, 诱导心肌细胞、血管内皮细胞的纤维化, 加速 DCM 的进展; VEGFA 对心脏的保护作用也与铜稳态相关。

同时, Chen 等^[39]还发现, 羟基类固醇脱氢酶 2 (hydroxysteroid dehydrogenase like 2, HSDL2)、 β -胡萝卜素加氧酶 2 (beta-carotene oxygenase 2, BCO2)、corin、丝氨酸肽酶 (corin, serine peptidase, CORIN) 和小核仁 RNA 80E (small nucleolar RNA 80E, SNORA80E) 4 个铜死亡关键基因可能通过影响免疫系统来调节 DCM 患者的心肌细胞铜死亡进程。其中, 免疫浸润分析显示, 在细胞层面, 心肌组织中免疫细胞浸润以 CD8⁺ T 细胞、静息自然杀伤 (NK) 细胞和 M1 巨噬细胞为主; 而在免疫因子层面, HSDL2、BCO2、CORIN 的表达与趋化因子基因 CCL14、CCL19、CCL2、CCL21、CCL8 和 CXCL16 的表达呈明显负相关, 而 SNORA80E 则与趋化因子基因的表达呈正相关。趋化因子基因 CCL 家族可直接参与心肌细胞的氧化应激损伤, 导致心肌纤维化^[44-45]。进一步探讨关键基因与受体表达的关系, HSDL2、BCO2、CORIN 与转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 家族基因、肿瘤坏死因子超家族基因的表达呈负相关, SNORA80E 则相反。既往研究发现, 核仁小分子 RNA (small nucleolar RNA, SNORNA) 可通过调节 GRB2 相关结合蛋白 2 (GRB2 associated binding protein 2 gene, GAB2)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of

rapamycin, mTOR) 信号通路、阻断免疫检查点和减少 CD8⁺ T 细胞的心脏浸润来重塑细胞微环境^[46], 这与 Chen^[39]的研究中 SNORA80E 的低表达不谋而合, 表明铜死亡相关基因的产物 SNORA80E 可通过 mTOR 相关信号通路改变心肌细胞的免疫微环境, 而 CD8⁺ T 细胞是主要的浸润细胞类型, 最终可导致 DCM 的发生和发展。总之, 铜死亡的激活在 DCM 的发生发展中发挥重要作用, 但其激活方式具有多样性, 作用方式也包括氧化应激反应、炎症反应和免疫浸润等多重效应, 目前其基因靶点在动物研究中取得了显著的发展, 但要明确 LOXL2、VEGFA、HSDL2、BCO2、CORIN 及 SNORA80E 等是否能成为 DCM 的临床标志物, 仍需在临床干预试验中加以证实。

3.3 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)

DR 是糖尿病常见的慢性微血管并发症, 以血管周围炎症和视网膜血管内皮细胞 (retinal endothelial cells, REC) 死亡为特征^[47]。早期 DR 主要表现为 REC 程序性死亡, 引发毛细血管变性、闭合及内皮基底膜增厚, 最终导致微动脉瘤等视网膜血管结构改变^[48]。铜是在视网膜生理学中的必需金属, 其转运到线粒体基质是产生血红素、Fe-S 簇蛋白和细胞色素 C 氧化酶组装所必需的^[49-50]。基于此机制以及内源性铜离子功能障碍, Dascalu 等^[51]提出了铜死亡支持 DR 发生发展的假说。Hu 等^[52]通过建立链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 诱导的 DR 模型与氧诱导的视网膜病变模型进行比较发现, 铜死亡特征性蛋白 (FDX1、DLAT) 的表达水平降低证实了 DR 中铜死亡的发生, 且通过 Western blotting、RT-qPCR 和免疫荧光技术验证了 CTR1、信号转导及转录活化因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 上调。同时结合构造小胶质细胞体外模型发现, 在高糖条件下, 小胶质细胞内发生铜沉积及 CTR1、STAT1 异常表达, 提示 STAT1 可能作为 CTR1 的上游调节因子诱导铜过度向 DR 小胶质细胞内转移, 导致铜死亡的发生, 从而加剧视网膜的炎症反应。二氢硫辛酸 (dihydrolipoic acid, DHLA) 对铜具有很强的亲和力, 而体内的 DHLA 则是通过细胞环境中的 α -硫辛酸 (DL- α -Lipoic acid, ALA) 还原形成的。一项临床试验发现, 口服 α -亚麻酸 (ALA) 可明显缓解青光眼患者的干眼症状, 稳定患者的视网膜状态^[53]。这可能与 ALA 还原形成 DHLA, 其硫辛酰基部分对细胞中过量的铜离子具备螯合吸引力, 从而阻断或降低这些细胞发生铜堆积的倾向有关^[54]。以上动物实验及临床试验共同印证了 Dascalu 等^[51]所提出的假说, 也表明 STAT1-CTR1 通路可作为铜死亡的上游通路参与 DR 的炎症反应, 但由于相关实验数据不

足,其作用机制仍需要进一步验证。同时,ALA针对DR中铜死亡的作用靶点也需要更多的体内外实验来确定。

3.4 其他糖尿病并发症 糖尿病性白内障(diabetic cataract, DC)是引起糖尿病患者失明的主要原因之一^[55]。古方杞菊地黄丸(QDP)的细胞实验结果显示,高糖培养可升高铜浓度,且抑制人晶状体上皮细胞(human lens epithelium cells, HLECs)的增生,使用铜螯合剂四硫钼酸铵(tetrathiomolybdate, TTM)后可特异性逆转其结果,而QDP处理可降低铜浓度且抑制铜死亡相关基因,如*CTRI*、*FDXI*等^[56]。分子生物学技术与挽救实验也验证了QDP可通过作用于m⁶A修饰位点降低*CTRI* mRNA的稳定性,从而抑制铜死亡的进程,改善晶状体状态^[56]。

糖尿病脑病(diabetic encephalopathy, DE)以海马体萎缩及认知障碍为临床典型症状^[57],Philbert等^[58]的一项观察性病例对照研究发现,DE患者脑组织中海马体的铜水平明显升高,这一发现与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者脑脊液中铜水平下降导致的特征性脑铜代谢紊乱模式形成鲜明对比,而与在WD中报道的海马相邻区域脑组织的铜沉积所伴发的继发性脑萎缩类似。因此,DE的致病机制可能与WD具有同源性,二者可能共享铜死亡通路。

4 总结与展望

糖尿病的形成机制与长期高血糖对机体多系统产生的“毒性效应”密切相关,涉及血管、神经和免疫等多重机制。体内铜离子浓度维持在一个动态平衡状态,铜离子水平过高或过低均可能诱发病理状态^[59]。在糖尿病及其并发症的发展过程中,铜的过度积累与疾病发生发展有关。铜死亡可通过*PDC*、*ATP7A/B*、*CDKN2A*和*HSP70*等基因的特异性表达,影响TCA的正常进程,导致线粒体功能障碍,促进炎症反应,影响细胞周期,损伤胰岛细胞,最终导致糖尿病的发生。同时,铜死亡系列基因的异常激活,可加速铜死亡的发生,不仅可进一步损伤胰岛功能,同时还会引发肾脏足细胞骨架改变、心肌细胞纤维化及血管内皮变性等特殊表现,而持续的高血糖状态可启动代谢重编程,造成全身血管、神经、组织和器官的慢性损伤。综上,铜过度累积导致的铜死亡是一种新的细胞死亡方式,其过程复杂,现阶段发现的机制只是冰山一角。未来应加强针对糖尿病及其多种并发症的临床干预研究,以验证铜作为糖尿病治疗靶点的可能性,积极开展运用铜螯合剂及铜离子载体治疗糖尿病并发症的创新治疗方法,为临床糖尿病及其并发症的治疗手段开拓更广阔的前景。

【参考文献】

- [1] Zhao B, Zhang M, Liao S, et al. Implication of serum soluble IL-2 receptor α in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2024, 24(1): 22.
- [2] 张泰民,张曦喆,张多森,等.自噬和铁死亡在糖尿病肾病中的研究进展[J].*解放军医学杂志*, 2025, 50(9): 1186-1194.
- [3] 申格格,周洁,付建芳,等.高尿酸血症在糖尿病周围神经病变发病机制中的研究进展[J].*医学新知*, 2024, 34(4): 466-472.
- [4] 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.
- [5] Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 21.
- [6] Gromadzka G, Antos A, Sorysz Z, et al. Psychiatric symptoms in Wilson's disease-consequence of *ATP7B* gene mutations or just coincidence? -possible causal cascades and molecular pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(22): 12354.
- [7] Zhou M, Tang J, Huang G, et al. Prognostic significance and immune landscape of a cuproptosis-related LncRNA signature in ovarian cancer[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(11): 2640.
- [8] Li A, Pan W, Zhang Z, et al. Hydrazone copper(II) complexes suppressed lung adenocarcinoma by activating multiple anticancer pathway[J]. *Bioorg Chem*, 2025, 154: 107994.
- [9] 王小燕,李雪莲,梁斌,等.基于转录组和单细胞测序数据分析CALU与肝细胞癌患者预后的关系及其作用机制[J].*吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(2): 447-459.
- [10] Li J, Jiang Y, Xu T, et al. Wilson disease with novel compound heterozygote mutations in the *ATP7B* gene presenting with severe diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(6): 1363-1365.
- [11] Tang D, Chen X, Kroemer G. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death[J]. *Cell Res*, 2022, 32(5): 417-418.
- [12] Gallogly MM, Starke DW, Mieryl JJ. Mechanistic and kinetic details of catalysis of thiol-disulfide exchange by glutaredoxins and potential mechanisms of regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(5): 1059-1081.
- [13] 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.
- [14] Mattevi A, Obmolova G, Schulze E, et al. Atomic structure of the cubic core of the pyruvate dehydrogenase multienzyme complex[J]. *Science*, 1992, 255(5051): 1544-1550.
- [15] Williams M, Caino MC. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes and cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 211.
- [16] Andersen LW, Berg KM, Montissol S, et al. Pyruvate dehydrogenase activity is decreased in emergency department patients with diabetic ketoacidosis[J]. *Acad Emerg Med*, 2016, 23(6): 685-689.
- [17] Wang X, Lai S, Ye Y, et al. Conditional knockout of pyruvate dehydrogenase in mouse pancreatic β -cells causes morphological and functional changes[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(4): 1717-1726.
- [18] Hilário-Souza E, Cuillel M, Mintz E, et al. Modulation of hepatic copper-ATPase activity by insulin and glucagon involves protein kinase A (PKA) signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(11): 2086-2097.
- [19] Abdelsaid K, Sudhakar V, Harris RA, et al. Exercise improves angiogenic function of circulating exosomes in type 2 diabetes: Role

- of exosomal SOD3[J]. *FASEB J*, 2022, 36(3): e22177.
- [20] Wen J, Rönn T, Olsson A, *et al*. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support *CDKN2A/B*, *CDKAL1* and *TCF7L2* as susceptibility genes in a Han Chinese cohort[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9153.
- [21] Tarnowski M, Malinowski D, Safranow K, *et al*. *CDC123/CAMK1D* gene rs12779790 polymorphism and rs10811661 polymorphism upstream of the *CDKN2A/2B* gene in women with gestational diabetes[J]. *J Perinatol*, 2017, 37(4): 345-348.
- [22] Kong Y, Sharma RB, Nwosu BU, *et al*. Islet biology, the *CDKN2A/B* locus and type 2 diabetes risk[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(8): 1579-1593.
- [23] Santiago AM, Gonçalves DL, Morano KA. Mechanisms of sensing and response to proteotoxic stress[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 395(2): 112240.
- [24] Krause M, Bock PM, Takahashi HK, *et al*. The regulatory roles of NADPH oxidase, intra- and extra-cellular HSP70 in pancreatic islet function, dysfunction and diabetes[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(11): 789-803.
- [25] Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response[J]. *Mol Metab*, 2016, 6(2): 174-184.
- [26] Barutta F, Pinach S, Giunti S, *et al*. Heat shock protein expression in diabetic nephropathy[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(6): F1817-F1824.
- [27] Takeda T, Tsuura Y, Fujita J, *et al*. Heat shock restores insulin secretion after injury by nitric oxide by maintaining glucokinase activity in rat islets[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284(1): 20-25.
- [28] Al-Bayati MA, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy[J]. *N Am J Med Sci*, 2015, 7(2): 41-46.
- [29] Chen Y, Liao L, Wang B, *et al*. Identification and validation of immune and cuproptosis - related genes for diabetic nephropathy by WGCNA and machine learning[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1332279.
- [30] Cheng JX, Yu K. New discovered adipokines associated with the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:2381-2389.
- [31] Jin D, Tu X, Xu W, *et al*. Identification and validation of diagnostic markers related to immunogenic cell death and infiltration of immune cells in diabetic nephropathy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 1): 113236.
- [32] Wang L, Su J, Liu Z, *et al*. Identification of immune-associated biomarkers of diabetes nephropathy tubulointerstitial injury based on machine learning: a bioinformatics multi-chip integrated analysis [J]. *BioData Min*, 2024, 17(1): 20.
- [33] Li H, Fu Y, Xu Y, *et al*. Cuproptosis associated cytoskeletal destruction contributes to podocyte injury in chronic kidney disease [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 327(2): C254-C269.
- [34] 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.
- [35] Chen J, Jiang Y, Shi H, *et al*. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases[J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472(10): 1415-1429.
- [36] Pan M, Cheng ZW, Huang CG, *et al*. Long-term exposure to copper induces mitochondria-mediated apoptosis in mouse hearts[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 234: 113329.
- [37] Cooper GJS, Young AA, Gamble GD, *et al*. A copper(II)-selective chelator ameliorates left-ventricular hypertrophy in type 2 diabetic patients: a randomised placebo-controlled study[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(4): 715-722.
- [38] Huo S, Wang Q, Shi W, *et al*. ATF3/SPI1/SLC31A1 signaling promotes cuproptosis induced by advanced glycosylation end products in diabetic myocardial injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1667.
- [39] Chen J, Yang X, Li W, *et al*. Potential molecular and cellular mechanisms of the effects of cuproptosis-related genes in the cardiomyocytes of patients with diabetic heart failure: a bioinformatics analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1370387.
- [40] Steppan J, Wang H, Nandakumar K, *et al*. LOXL2 inhibition ameliorates pulmonary artery remodeling in pulmonary hypertension. *bioRxiv*, 2023. doi: 10.1101/2023.10.24.563874.
- [41] Johnson R, Nxele X, Cour M, *et al*. Identification of potential biomarkers for predicting the early onset of diabetic cardiomyopathy in a mouse model[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12352.
- [42] Ni Y, Deng J, Liu X, *et al*. Echinacoside reverses myocardial remodeling and improves heart function *via* regulating SIRT1/FOXO3a/MnSOD axis in HF rats induced by isoproterenol[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 203-216.
- [43] Das A, Ash D, Fouda AY, *et al*. Cysteine oxidation of copper transporter CTR1 drives VEGFR2 signalling and angiogenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(1): 35-50.
- [44] Baumhove L, van Essen BJ, Dokter MM, *et al*. IL-17 is associated with disease severity and targetable inflammatory processes in heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2024, 11(6): 3530-3538.
- [45] Younis T, Jabeen F, Jafri L, *et al*. The protective potential of a *Fraxinus xanthoxyloides* ethyl acetate fraction against CCl₄-induced oxidative stress in the cardiac tissue of rats[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(17): 10221-10231.
- [46] Zhuo Y, Li S, Hu W, *et al*. Targeting SNORA38B attenuates tumorigenesis and sensitizes immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer by remodeling the tumor microenvironment *via* regulation of GAB2/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(5): e004113.
- [47] Wang H, Zhang M, Zhou H, *et al*. Salusin- β mediates high glucose-induced inflammation and apoptosis in retinal capillary endothelial cells *via* a ROS-dependent pathway in diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 2291-2308.
- [48] Mizutani M, Kern TS, Lorenzi M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy [J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(12): 2883-2890.
- [49] Formosa LE, Maghool S, Sharpe AJ, *et al*. Mitochondrial COA7 is a heme-binding protein with disulfide reductase activity, which acts in the early stages of complex IV assembly[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(9): e2110357119.
- [50] Acevedo K, Masaldan S, Opazo CM, *et al*. Redox active metals in neurodegenerative diseases[J]. *JBIC J Biol Inorg Chem*, 2019, 24(8): 1141-1157.
- [51] Dascalu AM, Anghelache A, Stana D, *et al*. Serum levels of copper and zinc in diabetic retinopathy: Potential new therapeutic targets (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(5): 324.
- [52] Hu Q, Zhang X, Huang JY, *et al*. The STAT1-SLC31A1 axis:

- potential regulation of cuproptosis in diabetic retinopathy[J]. *Gene*, 2024, 930: 148861.
- [53] Sanz-González SM, Raga-Cervera J, Aguirre Lipperheide M, *et al.* Effect of an oral supplementation with a formula containing R-lipoic acid in glaucoma patients[J]. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*, 2020, 95(3): 120-129.
- [54] Smirnova J, Kabin E, Järving I, *et al.* Copper(I)-binding properties of de-coppering drugs for the treatment of Wilson disease. α -Lipoic acid as a potential anti-copper agent[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1463.
- [55] Li D, Liu GQ, Lu PR. High glucose: activating autophagy and affecting the biological behavior of human lens epithelial cells[J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(7): 1061-1066.
- [56] Yang J, Gao Y, Mao H, *et al.* Qiju Dihuang Pill protects the lens epithelial cells *via* alleviating cuproptosis in diabetic cataract[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333: 118444.
- [57] Feng D, Zhao Y, Li W, *et al.* Copper neurotoxicity: induction of cognitive dysfunction: a review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(48): e36375.
- [58] Philbert SA, Schönberger SJ, Xu J, *et al.* Elevated hippocampal copper in cases of type 2 diabetes[J]. *EBioMedicine*, 2022, 86: 104317.
- [59] Xie J, Su Y, Shang W, *et al.* Involvement of copper in cell death and cancer[J]. *Apoptosis*, 2025, 30(1-2): 488-505.

(责任编辑: 张小利)