

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251223

改善铜过载所致线粒体功能障碍防治代谢相关脂肪性肝病的研究进展

方禹彤¹, 陈依凡¹, 杨晓密¹, 郭碧玉¹, 杨惠栾¹, 白雨桐¹, 姚政^{1,2,3}

1 云南中医药大学基础医学院, 昆明 650500

2 云南省中西医结合慢病防治重点实验室, 昆明 650500

3 云南省高校微观辨证重点实验室, 昆明 650500

通信作者: 姚政, yaozhmail@126.com (ORCID: 0000-0001-7322-0651)

摘要: 铜是人体所必需的微量元素之一, 以辅酶或含铜蛋白形式参与线粒体呼吸、能量代谢和抗氧化等过程。细胞内铜蓄积主要表现为铜在线粒体内的异常积聚, 导致线粒体形态和功能出现异常。代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的病理进程与线粒体功能障碍密切相关。研究已证实铜过载可以促进 MAFLD 的发生发展, 但关于铜过载导致线粒体功能障碍引发 MAFLD 的相关机制和药物研究进展, 目前尚缺乏系统性总结。基于此, 本文系统综述了铜过载引发线粒体功能障碍导致 MAFLD 的相关机制及药物研究进展, 以期对 MAFLD 进一步的研究和治疗提供理论参考。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 线粒体; 铜

基金项目: 云南省科技厅中医基础研究联合专项(202301AZ070001-040); 云南省研究生优质课程《医学分子生物学》

Research advances in the prevention and treatment of metabolic associated fatty liver disease by alleviating copper overload-induced mitochondrial dysfunction

FANG Yutong¹, CHEN Yifan¹, YANG Xiaomi¹, GUO Biyu¹, YANG Huiluan¹, BAI Yutong¹, YAO Zheng^{1,2,3}

1. School of Basic Medical Sciences, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Yunnan Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Treatment of Chronic Diseases, Kunming 650500, China; 3. Key Laboratory of Micro-dialectics, Yunnan Provincial Colleges and Universities, Kunming 650500, China

Corresponding author: YAO Zheng, yaozhmail@126.com (ORCID: 0000-0001-7322-0651)

Abstract: Copper is one of the essential trace elements in the human body and participates in mitochondrial respiration, energy metabolism, and antioxidant processes in the form of coenzymes or copper-containing proteins. Intracellular copper accumulation mainly manifests as abnormal copper accumulation within mitochondria, leading to abnormalities in mitochondrial morphology and function. The pathological process of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is closely associated with mitochondrial dysfunction. Studies have confirmed that copper overload can promote the development and progression of MAFLD; however, there is still a lack of systematic summarization of the mechanisms by which copper overload induces mitochondrial dysfunction and leads to MAFLD and related advances in drug research. In this context, this article reviews the research advances in the mechanisms by which copper overload induces mitochondrial dysfunction and leads to MAFLD, as well as related advances in drug research, in order to provide a theoretical reference for further investigation and treatment of MAFLD.

Key words: Metabolic Associated Fatty Liver Disease; Mitochondria; Copper

Research funding: Yunnan Provincial Department of Science and Technology Traditional Chinese Medicine Basic Research Joint Special Progra(202301AZ070001-040); Yunnan Province Graduate High-Quality Course Medical Molecular Biology

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是由国际专家小组于2022年提出,用以取代NAFLD(非酒精性脂肪性肝病)的新命名。该疾病是以无过量饮酒史且排除其他有明确损肝因素所导致的肝细胞脂肪变性,常伴有肝细胞气球样变和肝小叶轻度弥漫性炎症^[1]。其病理进程涵盖从单纯脂肪变性至非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化及肝硬化等多个阶段。

Day和James共同提出的“二次打击”学说曾被广泛认可,该学说认为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)导致肝细胞脂质沉积造成MAFLD发病的第一次打击,而氧化应激和炎症反应等因素共同构成第二次打击^[2]。随着研究深入,“二次打击”学说已经逐渐被“多次打击”学说取代,后者认为MAFLD的发病机制更复杂,涉及遗传、环境、肠道微生物等多种因素的相互作用^[3]。微量元素的代谢紊乱与MAFLD的发生发展关系密切,其中铜稳态失衡尤为关键。铜元素作为多种抗氧化酶和呼吸链复合物的必须辅基,参与氧化应激调控、线粒体能量代谢和金属离子代谢等过程,且发挥重要作用。研究表明,铜过载可通过抑制线粒体呼吸链复合物活性、干扰三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环、破坏抗氧化酶系统、诱发金属离子代谢以及动力系统紊乱等多重机制,最终导致线粒体功能障碍。此前广泛使用的铜螯合剂多为人工合成,存在副作用大且治疗成本高等问题,难以适用MAFLD的长期干预。近年来,研究人员致力于提取天然铜螯合剂来改善机体铜过载,中药作为天然铜螯合剂的重要来源,已被证实具有改善血清铜含量和铜过载引起的线粒体功能障碍及肝脂肪沉积等作用,为改善铜过载介导的线粒体功能障碍提供了新的研究方向,也为防治MAFLD开辟了新视野。

1 机体铜代谢和铜过载概述

铜是所有真核生物不可或缺的微量元素,对维持人体的生长发育至关重要。铜的摄取和排泄均通过肠道调控^[4];其吸收主要依靠十二指肠完成,先由高亲和力铜转运蛋白介导铜的摄取,再经铜转运蛋白ATP酶 α 转运入血,通过肝门静脉入肝后,在肝内储存和利用。当铜在体内蓄积过多时,铜转运蛋白ATP酶 β 会将多余的铜转入毛细胆管,最终经肠道排泄出体外^[5]。线粒体是细胞内重要的需铜与储铜细胞器^[6],其正常功能高度依赖铜稳态。既往研究证实,铜是超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、细胞色素C氧化酶及呼吸链复合物等保持线粒体功能和形态正常的关键组分,参与能量代

谢、氧化还原调控及线粒体生物发生等过程,从而维持线粒体稳态^[7],提示铜稳态对于维持线粒体形态和正常功能至关重要。

铜过载导致的细胞毒性机制为:过量的铜与TCA循环中的硫辛酰蛋白结合,引发硫辛酰蛋白发生异常寡聚化,同时导致铁硫簇蛋白合成障碍,使其在细胞内的含量降低,二者共同诱发蛋白质毒性应激和线粒体功能障碍,导致细胞内产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)和炎症因子,最终引发细胞死亡^[8]。这种由铜稳态失衡诱发的死亡不同于其他程序性死亡(凋亡、焦亡和坏死),其特点是细胞内的铜过载直接引发线粒体TCA循环脂酰化蛋白紊乱,并伴随蛋白质毒性应激和炎症反应等过程^[9],最终导致细胞死亡。

2 铜过载与MAFLD的关系

人体摄铜的主要来源是铜水管、铜炊具、电子垃圾、饮用水、药品和含铜杀菌剂等,其中饮用水是非职业人群铜暴露的主要来源^[10]。作为人体代谢的核心器官,肝脏是铜稳态调控的关键场所,铜代谢失衡和MAFLD发生发展密切相关。目前,体内铜含量的检测,主要通过采集静脉血,离心分离血清后进行测定。血清检测不仅能直接反映体内铜含量,还能直接与MAFLD相关诊断指标进行对比分析。相关学者统计了2011—2016年美国成人血清铜水平与MAFLD患者的相关性,在1377例参与者中,661例确诊MAFLD,其中141例属于晚期肝纤维化。统计分析显示,较高的血清铜水平($\geq 21.00 \mu\text{mol/L}$)与MAFLD的发病率升高相关,提示美国人群中MAFLD患者的发生和进展与血清铜水平升高具有强相关性^[11]。Zhang等^[12]研究表明,血清铜含量与体重指数、瘦素和IR水平等MAFLD的危险因素呈显著正相关。瞿思遥等^[13]强调了铜浓度与肝脂肪变性之间的显著相关性,试验证明体内铜过载可上调脂肪酸合成酶活性,促进肝脏甘油三酯沉积,推动脂肪变性进程。潘亚雄^[14]研究显示,铜过量会激活斑马鱼肝X受体 α ,上调固醇调节原件蛋白1调控脂肪生成和脂质储存的基因表达,增强脂肪生成相关基因转录,导致脂质合成代谢失衡。二氢硫辛酰脱氢酶(dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD)和丙酮酸脱氢酶 β (Recombinant pyruvate dehydrogenase beta, PDHB)在TCA能量代谢、线粒体ROS生成和清除中发挥重要作用。一项针对临床和动物实验的铜死亡相关基因研究,探讨了10个铜死亡相关基因与MAFLD之间的关系,研究发现,DLD和PDHB在MAFLD中稳定上调。

其中,高表达的DLD和PDHB可能会增加铜的毒性,并通过影响乙酰辅酶A和丙酮酸对TCA循环产生影响,提示铜过载可能影响MAFLD的发生^[15]。此外,通过建立MAFLD小鼠模型进一步确认了DLD和PDHB可以促进肝脂肪变性,并通过铜质沉积引发肝脏炎症。Xu等^[16]实验证实,铜过载会抑制Wnt/ β -catenin(β -连环蛋白)通路,阻断 β -catenin在细胞核内的积累,并抑制细胞衰老相关蛋白1表达,促使 β -catenin乙酰化,进而增加肝脂肪生成和脂质沉积。铜过载同样也可导致线粒体形态发生变化,研究数据显示,5 μ mol/L铜刺激即可破坏线粒体膜电位,10 μ mol/L铜刺激则会引起线粒体肿胀、氧化应激和钙离子外流^[17]。多项临床研究数据表明,铜过载会促使MAFLD向肝癌进展^[18],肝癌患者的细胞中检测到大量的铜^[19]和铜蛋白复合物^[20],铜结合蛋白合成增加,且肝癌患者血清中铜水平明显高于MAFLD患者,血清铜浓度升高与肝纤维化程度加重相关^[21]。

3 铜过载损伤线粒体功能诱发MAFLD的相关机制

3.1 铜过载损伤线粒体能量代谢 TCA循环和呼吸链氧化磷酸化是细胞内能量代谢的两大关键环节,通过协同作用将蛋白质、脂肪和糖类等营养物质分解为ATP,为生命活动提供能量基础。研究表明,MAFLD的发生与铜过载诱发的线粒体损伤密切相关,过量铜对呼吸链复合物和TCA循环中的关键酶(如二氢脂胺S-琥珀酰转移酶、硫酰基合酶、二氢硫辛酰胺S-乙酰转移酶等)产生毒性作用,造成线粒体能量代谢障碍。肝脏线粒体对铜吸收具有高效性和广泛性,过多铜能直接与线粒体内膜脂酰化蛋白N-端丝氨酸残基结合,导致呼吸链复合物I(NADH-CoQ还原酶)、呼吸链复合物II(琥珀酸CoQ还原酶)、呼吸链复合物III(辅酶Q-细胞色素C还原酶)的蛋白质构象改变,进而诱导脂酰化蛋白寡聚化。这种寡聚化会影响铁硫簇的稳定性,导致铁硫簇蛋白损失。铁硫簇蛋白不仅在调节细胞的氧化还原平衡及电子转移过程中发挥关键作用,还在维持细胞氧化还原态中起关键作用,其缺失还可使线粒体肿胀并加剧细胞损伤^[22]。Cao等^[23]实验通过测定高铜水平下线粒体呼吸链复合物I~V活性及过氧化氢的生成速率,发现呼吸链复合物IV活性下降最为显著;且过氧化氢产量随着铜浓度的升高而增加,提示铜过载会导致肝脏线粒体中复合物IV存在位点特异性缺陷,也是引起肝脏线粒体功能障碍的原因之一。铜过载对能量代谢的损伤具有双重性,除损伤呼吸链外,还会干扰TCA循环。Tan等^[9]研究发现,

TCA循环中DLD、氢硫辛酰转乙酰酶和硫辛酸合成酶等关键酶对铜浓度异常敏感,其与过量的铜结合可引发相关酶蛋白的异常寡聚化和功能丧失,最终导致线粒体能量代谢障碍。进一步研究显示,铜过载与脂质代谢异常密切相关,铜参与胆固醇代谢的调节、胆固醇相关的酶和脂肪酸生物合成的基因表达^[24];Liu等^[25]研究发现,在铜暴露的HepG2细胞中,氧化应激反应信号基因和抗凋亡基因的表达升高,而脂质生物合成和脂质代谢的关键酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的活性则被显著抑制。综上所述,铜过载通过呼吸链障碍、TCA循环异常和脂质代谢调控异常驱动线粒体能量代谢紊乱,从而触发MAFLD发生发展的核心病理机制。

3.2 铜过载损伤线粒体抗氧化系统 ROS的过量产生会激发线粒体氧化应激,进而损伤线粒体功能,干扰细胞脂质代谢,从而引发肝脏内甘油三酯积聚,最终导致肝脂肪变性并发展为MAFLD。细胞内存在的抗氧化系统(酶抗氧化系统和非酶抗氧化系统)可有效减少ROS的聚集,酶抗氧化系统包括SOD、硫氧还蛋白过氧化物酶和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等;非酶抗氧化系统则涵盖维生素A、维生素E和类胡萝卜素等。Ozcelik等^[26]研究指出,铜水平升高会显著抑制大鼠肝脏中SOD、谷氨酸-半胱氨酸连接酶、GSH-Px和CAT(过氧化氢酶)的活性,从而促进丙二醛(malondialdehyde, MDA)和过氧化脂质的产生^[27]。铜过载也会对CYP450(细胞色素P450)系统产生毒性作用,Yu等^[28]通过实验证实,铜过载的大鼠肝脏中CYP450的mRNA表达显著降低,并同步抑制与氧化应激相关的SOD、GSH-Px和CAT等抗氧化酶的活性,最终导致细胞氧化-抗氧化动态平衡被打破。铜可以与细胞内的蛋白质发生相互作用,引起其在质膜下方聚集和产生细胞毒性。GSH可通过与铜高亲和性结合形成GSH-Cu复合物,从而阻断铜对蛋白质产生毒性作用,但钙结合不可逆,结合后GSH功能丧失。上述研究表明,铜过载通过多重机制严重损伤抗氧化酶,致使ROS清除能力下降,从而引发系统氧化性失衡。目前,铜过载对酶抗氧化系统损伤相关机制和通路的研究已相对明确,但非酶抗氧化系统与铜的相关关系和机制仍未明确。值得注意的是,已有研究证实非酶抗氧化物质可有效改善MAFLD的病理进程,这提示进一步探究铜过载对非酶抗氧化系统的影响及其调控机制具有重要研究价值。

3.3 铜过载介导线粒体金属离子代谢紊乱 线粒体微量元素稳态依赖各种金属离子转运蛋白网络的精密

调控,铜过载会破坏系统平衡,引起多种金属离子的代谢紊乱。吴林林等^[29]通过对MAFLD患者血浆中12种微量元素进行检测,证实血浆微量元素水平与肝功能酶学指标呈显著相关,提示金属离子代谢失调在MAFLD发生发展中具有重要作用。铁元素是人体需求量最高的金属元素,其和铜具有相似的生物学特性和代谢过程,代谢交集点在十二指肠和肝脏^[30]。铜和铁具有协同作用,铜过载可促进铁吸收。赵晋英等^[31]研究发现,铁过载可以促进游离脂肪酸向肝脏运输、内源性脂肪酸合成和抑制脂肪酸 β -氧化,从而加重脂质代谢障碍;同时,铁还能增强肝细胞线粒体和微粒体膜的过氧化损伤,导致肝脏中的脂质积聚和氧化损伤,推动MAFLD向肝纤维化发展。体内铁过载会导致GSH系统调控的核心酶谷胱甘肽过氧化物酶4失活,无法有效清除脂质过氧化物,使细胞内铁积累失控,脂质过氧化反应加剧,最终触发铁死亡进程。锌离子是众多金属酶的辅助因子和细胞膜的重要组成成分。铜和锌相互拮抗,锌离子对氧化应激具有抑制作用,铜过载则导致锌含量下降^[32]。PPAR- α (过氧化物酶体增殖物激活受体 α)的活性与锌离子有关,锌缺乏可能导致PPAR- α 活性下降,加剧肝脂肪变性、抗氧化能力下降,导致线粒体氧化应激。Himoto等^[33]临床研究显示,随着慢性肝病患者肝脂肪变性程度的增加,血清锌离子水平进一步降低,且与肝脏4-羟壬烯酸的表达水平呈负相关。钙离子参与调节脂质和碳水化合物代谢等多种肝功能,其代谢失调是慢性肝病的标志^[34]。线粒体内钙离子失调可通过线粒体通透性转换孔诱导细胞凋亡,并介导胰岛素信号转导,从而诱发IR^[35]。抵抗素为一种富含半胱氨酸的激素,可导致IR和脂质代谢失调,钙离子减少时通过活化T细胞核因子增加抵抗素的表达,并增强抵抗素信号通路下游靶点AMP依赖的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]的活性。目前,关于铜和钙的交互研究尚处于基础研究阶段,临床检测发现铜过载患者血清钙含量下降,提示钙稳态破坏可能是铜过载作用的重要下游信号。综上所述,铜过载通过干扰机体金属元素代谢网络,形成多靶点协同效应:一方面直接诱导线粒体氧化应激;另一方面通过金属离子间的相互作用放大代谢紊乱,共同驱动MAFLD的发展。尽管现有研究已初步揭示了金属离子代谢和MAFLD的相关性,但分子作用机制研究仍然存在空白。未来需要深入解析金属离子代谢网络的动态调控规律,为开发金属稳态调控MAFLD的治疗策略提供理论指导。

3.4 铜过载介导线粒体动力学失衡 线粒体动力学涵盖线粒体裂变、融合、自噬和生物发生等多个关键过程,作为机体代谢中心,线粒体动力学稳态对维持细胞功能至关重要。铜过载可介导线粒体动力学稳态失衡,破坏糖脂代谢稳态平衡,进而在MAFLD的发生发展中起关键作用。线粒体通过持续的融合和分裂循环,以维持线粒体的大小、形态、位置及其超微结构,是细胞功能正常发挥的重要条件。当线粒体动力学被铜过载破坏时,线粒体的形态和功能会受到影响,导致MAFLD的发生和发展^[36]。Mate分析结果显示,铜过载会诱发融合和分裂核心基因的突变和线粒体动力学或生物合成的蛋白质改变,增加线粒体裂变并抑制线粒体融合,线粒体融合可以促进线粒体ATP合成效率,实现营养物质的有效利用^[37]。相反,线粒体分裂可以增加营养物质的输入并耗散部分线粒体膜电位,导致呼吸增加和ATP合成效率降低,从而引发MAFLD。分析进一步指出,AMPK和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -辅激活因子1 α (PGC-1 α)是线粒体动力学和生物发生的主要调节因子,高铜水平下AMPK会被激活后导致PGC-1 α 和线粒体分裂因子磷酸化,分别诱导线粒体生物合成和线粒体裂变。一项持续喂养21 d硫酸铜灌胃诱导小鼠肝脏线粒体损伤的实验显示,硫酸铜处理的小鼠肝脏线粒体的PGC-1 α 、线粒体转录因子A和核因子E2相关因子2(Nrf2)的蛋白质和mRNA表达水平下降。铜可增强金属调节转录因子1与Nrf2启动子的结合能力,并增加Nrf2对脂肪生成基因(G6PD、6PGD、ME、ICDH和PPAR- γ)的募集,促进脂肪生成。从机制上看,铜通过抑制SP1/Fyn通路促进Nrf2的核聚集并引起肝脂质毒性。同时,参与线粒体融合的蛋白Mfn1和Mfn2表达减少,线粒体裂变蛋白Drip1和Fis1表达显著增加^[38]。线粒体自噬是一种选择性的自噬,是特异性地识别、包裹并降解功能受损或多余线粒体的过程。线粒体自噬的相关通路主要分为泛素依赖途径和非泛素依赖途径两个类别。PINK1/Parkin通路是目前研究最广泛的泛素依赖途径,Yang等^[39]研究发现,鸡肝脏铜过载可以上调细胞自噬凋亡相关通路(p53、Bak1、Bax、Cyt C和Caspase3/cleaved-caspase3)的mRNA和蛋白质水平,同时下调B细胞淋巴瘤/白血病-2基因的mRNA和蛋白质水平,表明铜过载可通过激活鸡肝脏中的PINK1/Parkin通路上调线粒体自噬能力。线粒体自噬能力的改变与肝脏铜过载的时间和浓度呈负相关,长期摄入铜(15~60 mg/kg)可以诱导大鼠肝脏线粒体自噬,但当铜含量超过120 mg/kg或铜暴露时间超过29 d

时,线粒体自噬能力下降^[28],导致胞内清除肝脏脂质沉积、氧化应激和炎症反应等能力减弱,从而加剧肝细胞损伤。综上所述,铜过载可以引发线粒体动力学失衡造成线粒体功能障碍,但其影响具有双向性,取决于肝脏铜过载的浓度与时间。线粒体动力学失衡引发的线粒体功能失调,导致肝细胞脂质沉积增加,同时削弱肝细胞的抗氧化防御能力,造成脂毒性增加和肝损伤。

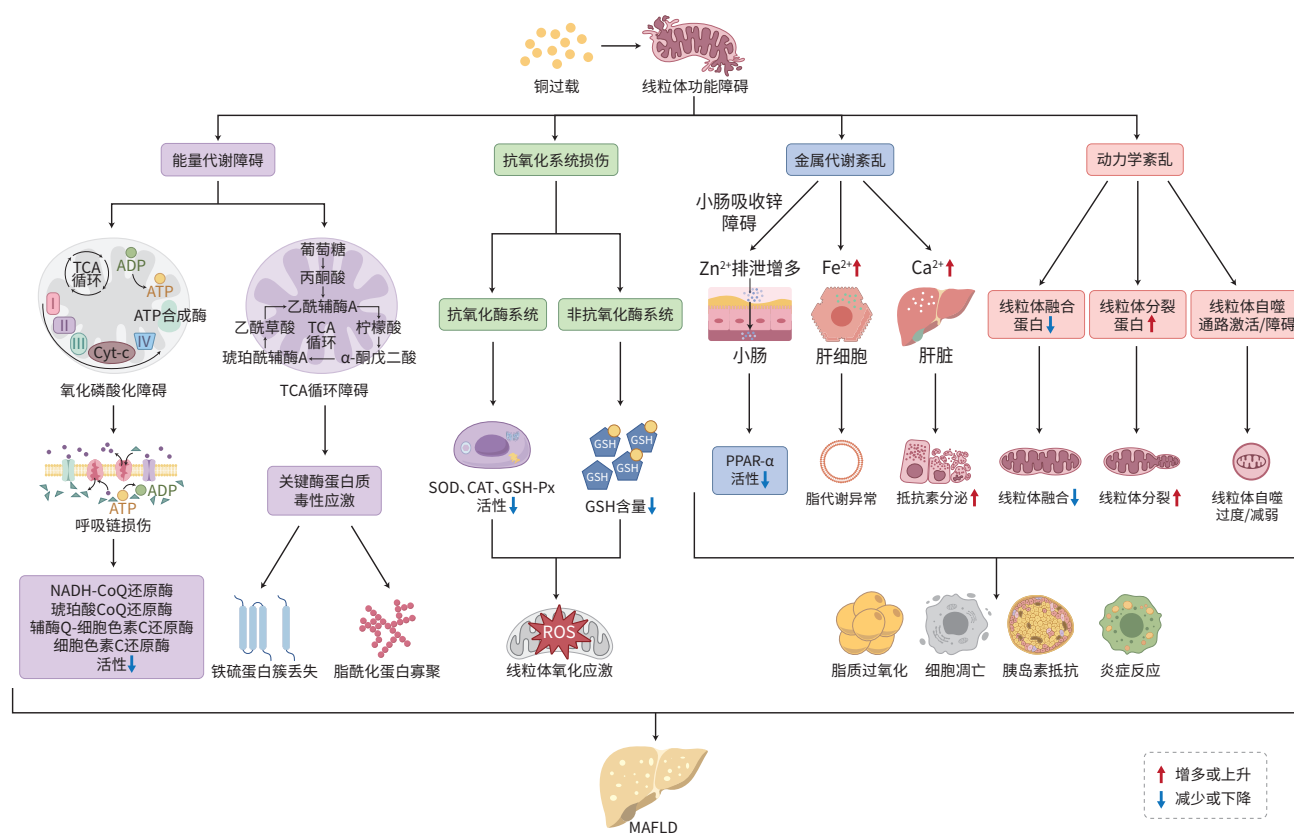
铜过载损伤线粒体功能诱发MAFLD的相关机制总结见图1。

4 改善铜过载所诱发MAFLD的药物研究和应用情况

目前,改善机体铜过载的方式主要有两种:(1)膳食铜调控,通过限制高铜食物的摄入和对饮用水进行滤铜处理,以减少体内铜浓度。然而,由于铜在食物链中分布广泛,该策略仅能实现部分铜摄入控制。(2)铜螯合疗法,铜螯合剂分为人工合成铜螯合剂和天然铜螯合剂。据报道,人工合成铜螯合剂导致早期过敏反应、骨髓抑制、肾脏损伤等副作用的发生率高,且具有神经系统症

状恶化风险,不适合MAFLD患者长期使用。近年来,研究学者逐渐将研究方向聚焦于从植物中提取天然铜螯合剂。多项研究证实,天然植物成分不仅能和铜特异性结合促进排泄,还兼具改善肝脂质沉积和抗氧化应激的功能。相较于人工合成铜螯合剂,天然植物成分具有人体副作用小、生物相容性高且在其他生理过程(如金属运输和输送以及金属解毒)中也发挥作用等优势,在治疗MAFLD的铜代谢控制治疗领域具有重要应用前景。

4.1 人工合成降铜药治疗铜过载诱发MAFLD的研究现状 人工合成的降铜药物主要包括铜拮抗剂、铜螯合剂和放射性聚合物⁶⁴Cu等^[40]。其中,铜拮抗剂以锌盐为代表^[41],其作用机制为锌和铜对肠道DMT1(二价金属离子转运蛋白1)受体具有竞争拮抗作用,从而阻断胃肠道对铜的摄取。Fathi等^[42]对临床数据分析发现,超重/肥胖MAFLD患者使用30 mg元素锌补充剂进行3个月的治疗,可改善血清胰岛素水平、IR、氧化应激标志物(如SOD活性升高和MDA水平下降)。然而,长期服用锌补充剂容易造成体内锌过度,引发缺铁性贫血、免疫功能



注:MAFLD,代谢相关脂肪性肝病;TCA循环,三羧酸循环;ROS,活性氧;GSH,谷胱甘肽;CAT,过氧化氢酶;GSH-Px,谷胱甘肽过氧化物酶;SOD,超氧化物歧化酶;PPAR- α ,过氧化物酶体增殖物激活受体 α ;ADP,二磷酸腺苷;ATP,三磷酸腺苷;Cyt-C,细胞色素C;Zn²⁺,锌离子;Fe²⁺,二价铁离子;Ca²⁺,钙离子。

图1 铜过载损伤线粒体功能诱发MAFLD的相关机制

Figure 1 Mechanisms of copper overload impairing mitochondrial function and inducing MAFLD

下降和胃肠道反应等继发性代谢紊乱。铜螯合剂主要分为重金属类和低分子量类两种类型^[43],两种螯合物均是通过配位化学原理结合铜以降低体内铜的浓度,其中低分子量螯合剂在临床应用中较为广泛。相比之下,口服聚合物⁶⁴Cu带来的副作用虽然小于上述两种药物^[44],但放射性聚合物⁶⁴Cu容易在体内降解为低分子量片段,导致治疗效果显著下降。威尔逊病(Wilson's disease, WD)是一种经典的铜代谢障碍疾病,且脂肪肝变性是WD的早期、甚至首发表现。铜螯合剂(青霉胺和曲恩汀)是用于治疗WD的经典药物。然而,部分WD患者在停用金属螯合剂后出现神经系统症状加重和肝损伤加重,发生脑内金属沉积增加和新的神经损伤,且再治疗后WD患者加重的神经系统症状难以逆转^[45]。目前,尚未有相关文献及临床数据表明铜螯合剂可直接用于治疗MAFLD。综上所述,尽管人工合成降铜药物作用效果明显,但是其治疗指数低、不可逆神经毒性等风险严重限制了其在MAFLD等慢性代谢性疾病中的临床应用价值。

4.2 天然铜螯合剂治疗铜过载诱发MAFLD的研究进展 多项研究表明,多种天然铜螯合剂在铜的吸收和螯合中发挥作用,从而对MAFLD起治疗作用。细菌和真菌的天然产物有高亲和力和特异性结合金属离子受体,Manley等^[46]研究指出,细菌和真菌生成物甲烷菌素、耶尔森菌素和粪叶啉Ⅲ等具有抗铜作用。在铜暴露的MAFLD大鼠模型中,甲烷菌素可以有效降低肝脏铜水平和改善线粒体功能。具有铜结合活性的抗MAFLD的天然抗氧化剂有橄榄苦苷、姜黄素、槲皮素、芦丁和白藜芦醇(3,5,4'-三羟基-反式-二苯乙烯)等,实验表明橄榄苦苷可以激活AMPK/ULK1通路,提高Nrf2蛋白表达,降低二巯基应激,从而改善MAFLD小鼠线粒体功能^[47]。一项针对MAFLD动物模型的研究证实,槲皮素和芦丁(槲皮素-3-O-芸香糖苷)可降低甘油三酯含量和抗氧化损伤,且能够逆转高脂肪/高碳水化合物饮食诱导的代谢变化,其铜结合特性已被广泛认知^[48]。姜黄素可以改善线粒体形态和功能,降低炎症因子表达,减轻铜负荷MAFLD大鼠肝脂质过氧化损伤^[49]。杨成林等^[50]研究证实,丹参可以通过降低铜离子中毒大鼠肝脏中MDA含量,提高GSH、SOD和CAT活性,以缓解肝内脂质过氧化所引起的肝损伤;同时通过促进肝脏铜的排出与下调热休克蛋白70的表达,以缓解由高铜应激反应所造成的肝损伤。中药是天然铜螯合剂的重要组成部分,但国内对中药改善铜过载的研究尚处于起步阶段,运用中药单体和

复方干预铜过载治疗MAFLD的实验研究文献较为有限,铜与中药成分的结合位点和机制也尚不明确。未来研究可增加中药和复方的实验设计,借助结构生物学和计算化学解析铜与中药成分的相互作用结构,为中药在MAFLD治疗中的开发应用提供理论依据。

5 小结与展望

铜过载可通过引发线粒体能量代谢损伤、抗氧化系统失衡、金属离子代谢紊乱和线粒体动力学失衡等多重机制导致线粒体功能障碍,从而促进MAFLD的发生发展。目前,临床研究已经证明铜过载与MAFLD的发生发展密切相关,但实验研究不够全面,未能系统化阐述铜过载诱导肝脂肪变性的作用机制。未来若能深入解析其分子机制,有望将体内铜浓度纳入MAFLD的临床诊疗指标体系中。调控铜浓度已经成为预防和治疗MAFLD的新靶点,中药以其多成分、多靶点和副作用小等独特优势,在治疗铜过载方面展现出良好的应用前景,为MAFLD防治提供了创新研究方向。未来研究可以进一步探讨中药及其活性成分和复方制剂对铜过载的具体调控机制,并系统评估其在临床治疗中的安全性和有效性,从而为防治MAFLD提供更多的用药选择。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 方禹彤负责文章的构思与设计,论文撰写;陈依凡、郭碧玉、杨惠荣、白雨桐负责论文修订与审核;姚政、杨晓密指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] ZHOU Y, ZHANG ZW, WANG JQ. Discussion on the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease with traditional Chinese medicine from "two-hit" theory[J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 23(18): 109-111. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2017.18.034. 周雨, 张智伟, 王京奇. 从“二次打击”学说探讨中药防治非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. *中医药导报*, 2017, 23(18): 109-111. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2017.18.034.
- [2] SU JF, JIANG W. Impact of the "two hit theory" on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Acta Med Sin*, 2015, 28(2): 141-144. 苏剑锋, 江伟. “二次打击”对非酒精性脂肪肝的影响[J]. *华夏医学*, 2015, 28(2): 141-144.
- [3] BUZZETTI E, PINZANI M, TSOCHATZIS EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
- [4] CHEN LY, MIN JX, WANG FD. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 378. DOI: 10.1038/s41392-022-01229-y.
- [5] LEI HT, WANG HD, WANG JH, et al. Progress in regulation mechanism of copper death[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2023, 39(8): 1491-1498. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2023.08.018. 雷海桃, 王海东, 王金海, 等. 铜死亡调控机制的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(8): 1491-1498. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.

- 2023.08.018.
- [6] NAM E, HAN J, SUH JM, et al. Link of impaired metal ion homeostasis to mitochondrial dysfunction in neurons[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 43: 8-14. DOI: 10.1016/j.cbpa.2017.09.009.
- [7] ZHU ZW, YAO L. Research progress in investigating the molecular mechanism of copper homeostasis[J]. *Chin Bull Life Sci*, 2012, 24(8): 847-857. DOI: 10.13376/j.cbbs/2012.08.022.
朱志元, 姚琳. 铜离子稳态平衡分子机理研究进展[J]. *生命科学*, 2012, 24(8): 847-857. DOI: 10.13376/j.cbbs/2012.08.022.
- [8] 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. DOI: 10.1126/science.abf0529.
- [9] TAN WJ, ZHANG JL, CHEN L, et al. Copper homeostasis and cuproptosis-related genes: Therapeutic perspectives in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(11): 4830-4845. DOI: 10.1111/dom.15846.
- [10] ASCHNER M, SKALNY AV, LU RZ, et al. Mitochondrial pathways of copper neurotoxicity: Focus on mitochondrial dynamics and mitophagy[J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1504802. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1504802.
- [11] LI LR, YI Y, SHU XW, et al. The correlation between serum copper and non-alcoholic fatty liver disease in American adults: An analysis based on NHANES 2011 to 2016[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(10): 4398-4409. DOI: 10.1007/s12011-023-04029-9.
- [12] ZHANG CY, YANG M. Current options and future directions for NAFLD and NASH treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7571. DOI: 10.3390/ijms22147571.
- [13] QU SY, LIU SZ, ZHANG ZQ, et al. Copper in the diet affects lipid metabolism in mice[J]. *Basic Clin Med*, 2019, 39(6): 776-780. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2019.06.003.
瞿思遥, 刘思哲, 张祝琴, 等. 饮食中的铜影响小鼠脂质代谢[J]. *基础医学与临床*, 2019, 39(6): 776-780. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2019.06.003.
- [14] PAN YX. Effects and mechanisms of copper and cadmium exposure on lipid metabolism in zebrafish *Danio rerio*[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2018. DOI: 10.27158/d.cnki.gzhnu.2018.000248.
潘亚雄. 水体铜和镉暴露对斑马鱼脂肪代谢的影响及机理研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2018. DOI: 10.27158/d.cnki.gzhnu.2018.000248.
- [15] WU CT, LIU XX, ZHONG LX, et al. Identification of cuproptosis-related genes in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 9245667. DOI: 10.1155/2023/9245667.
- [16] XU YC, XU YH, ZHAO T, et al. Waterborne Cu exposure increased lipid deposition and lipogenesis by affecting Wnt/ β -catenin pathway and the β -catenin acetylation levels of grass carp *Ctenopharyngodon idella*[J]. *Environ Pollut*, 2020, 263(Pt B): 114420. DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114420.
- [17] ZHU SY, ZHOU WQ, NIU YY, et al. COX17 restricts renal fibrosis development by maintaining mitochondrial copper homeostasis and restoring complex IV activity[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(10): 2091-2102. DOI: 10.1038/s41401-023-01098-3.
- [18] ZHU MQ, XIE X, LIAO QC, et al. Mechanism of cuproptosis and its role in liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(11): 2332-2337. DOI: 10.12449/JCH241131.
朱明强, 谢星, 廖启成, 等. 铜死亡的发生机制及在肝脏疾病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(11): 2332-2337. DOI: 10.12449/JCH241131.
- [19] LIU T, LIU YL, ZHANG FY, et al. Copper homeostasis dysregulation promoting cell damage and the association with liver diseases[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(14): 1653-1662. DOI: 10.1097/CM9.00000000000002697.
- [20] LI C, YANG W, DENG YF, et al. Research Progress on copper metabolism disorders-mediated non-Alcoholic Fatty liver disease combined with srcoa Penia[J]. *Prog Physiol Sci*, 2024, 55(2): 163-170. DOI: 10.20059/j.cnki.pps.2023.10.1090.
李畅, 杨威, 邓云峰, 等. 铜代谢紊乱介导非酒精性脂肪性肝病合并肌少症的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2024, 55(2): 163-170. DOI: 10.20059/j.cnki.pps.2023.10.1090.
- [21] JOMOVA K, VALKO M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease[J]. *Toxicology*, 2011, 283(2-3): 65-87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001.
- [22] SCHEIBER I, DRINGEN R, MERCER JFB. Copper: Effects of deficiency and overload[J]. *Met Ions Life Sci*, 2013, 13: 359-387. DOI: 10.1007/978-94-007-7500-8_11.
- [23] CAO H, SU R, HU G, et al. In vivo effects of high dietary copper levels on hepatocellular mitochondrial respiration and electron transport chain enzymes in broilers[J]. *Br Poult Sci*, 2016, 57(1): 63-70. DOI: 10.1080/00071668.2015.1127895.
- [24] GUTIÉRREZ-GARCÍA R, DEL POZO T, SUAZO M, et al. Physiological copper exposure in Jurkat cells induces changes in the expression of genes encoding cholesterol biosynthesis proteins[J]. *Bio-Metals*, 2013, 26(6): 1033-1040. DOI: 10.1007/s10534-013-9680-9.
- [25] LIU Y, YANG HR, SONG Z, et al. Copper excess in liver HepG2 cells interferes with apoptosis and lipid metabolic signaling at the protein level[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25(Suppl 1): 116-121. DOI: 10.5152/tjg.2014.5064.
- [26] OZCELIK D, OZARAS R, GUREL Z, et al. Copper-mediated oxidative stress in rat liver[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2003, 96(1-3): 209-215. DOI: 10.1385/BTER:96:1-3:209.
- [27] ZHONG GL, LI YX, MA FY, et al. Copper exposure induced chicken hepatotoxicity: Involvement of ferroptosis mediated by lipid peroxidation, ferritinophagy, and inhibition of FSP1-CoQ10 and Nrf2/SLC7A11/GPX4 axis[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024, 202(4): 1711-1721. DOI: 10.1007/s12011-023-03773-2.
- [28] YU WL, LIAO JZ, YANG F, et al. Chronic tribasic copper chloride exposure induces rat liver damage by disrupting the mitophagy and apoptosis pathways[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 212: 111968. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.111968.
- [29] WU LL, GONG W, WU G, et al. Correlation of plasma trace elements and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Jiangsu Med J*, 2017, 43(5): 311-314. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.05.003.
吴林林, 龚伟, 吴钢, 等. 血浆微量元素与非酒精性脂肪性肝病的相关性[J]. *江苏医药*, 2017, 43(5): 311-314. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2017.05.003.
- [30] DOGUEUR 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. DOI: 10.1002/cphy.c170045.
- [31] ZHAO JY, LI YW, LI L. The role of iron and hepcidin in hepatic fibrosis[J]. *Prog Physiol Sci*, 2010, 41(3): 183-188.
赵晋英, 李艳伟, 李琳. 铁和铁调素在肝纤维化中的作用[J]. *生理科学进展*, 2010, 41(3): 183-188.
- [32] OESTREICHER P, COUSINS RJ. Copper and zinc absorption in the rat: Mechanism of mutual antagonism[J]. *J Nutr*, 1985, 115(2): 159-166. DOI: 10.1093/jn/115.2.159.
- [33] HIMOTO T, MASAKI T. Associations between zinc deficiency and metabolic abnormalities in patients with chronic liver disease[J]. *Nutrients*, 2018, 10(1): 88. DOI: 10.3390/nu10010088.
- [34] GUO XH, WANG JH, DUAN XL, et al. Metal ion metabolism: New ideas for the traditional Chinese medicine prevention and treatment of chronic liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(7): 1498-1504. DOI: 10.12449/JCH240732.
郭新华, 王佳慧, 段雪琳, 等. 金属离子代谢: 慢性肝病中医药防治新思路[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7): 1498-1504. DOI: 10.12449/JCH240732.
- [35] WANG X, AN P, GU ZL, et al. Mitochondrial metal ion transport in cell metabolism and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7525. DOI: 10.3390/ijms22147525.
- [36] ZHANG C, MIAO JR, FAN X. The role of circadian clock-controlled mitochondrial dynamics in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8): 1670-1676. DOI: 10.12449/JCH240826.
张策, 苗嘉芮, 樊旭. 生物钟调控的线粒体动力学在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8): 1670-1676. DOI: 10.12449/JCH240826.

- [37] VAN TOL AMARAL GUERRA SM, CORDEIRO KOPPE DE FRANÇA L, NETO DA SILVA K, et al. Copper dyshomeostasis and its relationship to AMPK activation, mitochondrial dynamics, and biogenesis of mitochondria: A systematic review of in vivo studies[J]. J Trace Elem Med Biol, 2024, 86: 127549. DOI: 10.1016/j.jtemb.2024.127549.
- [38] WANG YH, ZHU YQ, CUI HM, et al. Effects of CuSO₄ on hepatic mitochondrial function, biogenesis and dynamics in mice[J]. Environ Toxicol, 2024, 39(4): 2208-2217. DOI: 10.1002/tox.24085.
- [39] YANG F, LIAO JZ, YU WL, et al. Exposure to copper induces mitochondria-mediated apoptosis by inhibiting mitophagy and the PINK1/parkin pathway in chicken (*Gallus gallus*) livers[J]. J Hazard Mater, 2021, 408: 124888. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2020.124888.
- [40] HRUBY M, MARTÍNEZ IIS, STEPHAN H, et al. Chelators for treatment of iron and copper overload: Shift from low-molecular-weight compounds to polymers[J]. Polymers, 2021, 13(22): 3969. DOI: 10.3390/polym1-3223969.
- [41] ESPINOZA A, LE BLANC S, OLIVARES M, et al. Iron, copper, and zinc transport: Inhibition of divalent metal transporter 1 (DMT1) and human copper transporter 1 (hCTR1) by shRNA[J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 146(2): 281-286. DOI: 10.1007/s12011-011-9243-2.
- [42] FATHI M, ALAVINEJAD P, HAIDARI Z, et al. The effects of zinc supplementation on metabolic profile and oxidative stress in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Trace Elem Med Biol, 2020, 62: 126635. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126635.
- [43] BALDARI S, DI ROCCO G, TOIETTA G. Current biomedical use of copper chelation therapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 1069. DOI: 10.3390/ijms21031069.
- [44] CAPRIOTTI G, VARANI M, LAURI C, et al. Copper-64 labeled nanoparticles for positron emission tomography imaging: A review of the recent literature[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 64(4): 346-355. DOI: 10.23736/S1824-4785.20.03315-4.
- [45] ZHOU XX, LIAO J, LIU YJ, et al. Symptom aggravation after withdrawal of metal chelating agent therapy in patients with Wilson's disease[J]. Brain Behav, 2023, 13(9): e3170. DOI: 10.1002/brb3.3170.
- [46] MANLEY OM, ROSENZWEIG AC. Copper-chelating natural products [J]. J Biol Inorg Chem, 2025, 30(2): 111-124. DOI: 10.1007/s00775-025-02099-9.
- [47] SANTINI SJ, TARANTINO G, IEZZI A, et al. Copper-catalyzed dicarbonyl stress in NAFLD mice: Protective effects of Oleuropein treatment on liver damage[J]. Nutr Metab, 2022, 19(1): 9. DOI: 10.1186/s12986-022-00641-z.
- [48] ANTONUCCI L, PORCU C, IANNUCCI G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and nutritional implications: Special focus on copper [J]. Nutrients, 2017, 9(10): 1137. DOI: 10.3390/nu9101137.
- [49] WAN XH, LI YW, LUO XP, et al. Curcumin attenuated the lipid peroxidation and apoptotic liver injury in copper-overloaded rats[J]. Chin J Pediatr, 2007, 45(8): 604-608. DOI: 10.3760/j.issn: 0578-1310.2007.08.011.
- [50] YANG CL, WU J, CHEN YK. Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* on high-copper diet-induced liver injury in rats[J]. J Tradit Chin Vet Med, 2016, 35(6): 13-16. DOI: 10.13823/j.cnki.jtcvm.2016.06.003.
- 杨成林, 邬静, 陈宇科. 丹参对铜诱导大鼠肝损伤的保护作用研究[J]. 兽医医药杂志, 2016, 35(6): 13-16. DOI: 10.13823/j.cnki.jtcvm.2016.06.003.

收稿日期: 2025-05-16; 录用日期: 2025-08-01

本文编辑: 王亚南

引证本文: FANG YT, CHEN YF, YANG XM, et al. Research advances in the prevention and treatment of metabolic associated fatty liver disease by alleviating copper overload-induced mitochondrial dysfunction[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(12): 2607-2614.

方禹彤, 陈依凡, 杨晓密, 等. 改善铜过载所致线粒体功能障碍防治代谢相关脂肪性肝病的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(12): 2607-2614.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》22篇论文获评2025年“领跑者5000(F5000) ——中国精品科技期刊顶尖学术论文”

近期,中国科学技术信息研究所发布2025年中国科技论文统计结果,《临床肝胆病杂志》共22篇论文获评“领跑者5000(F5000)——中国精品科技期刊顶尖学术论文”。2017—2025年,《临床肝胆病杂志》共计115篇文章入选F5000论文,入选文章总数连续9年高居消化病学类精品科技期刊榜首。

国家科学技术部自2000年以来,先后立项“中国精品科技期刊战略研究”和“中国精品科技期刊服务与保障系统”课题,并于2008—2023年(每3年)公布了六届“中国精品科技期刊”的评选结果,对提升优秀学术期刊质量和影响力,带动我国科技期刊整体水平进步起到了推动作用。为了进一步提升“中国精品科技期刊”品牌价值,巩固精品期刊学术影响力,构建展示精品期刊最高学术水准的舞台,中国科学技术信息研究所开展了“中国精品科技期刊顶尖学术论文平台——领跑者5000”项目的研究和建设(<http://f5000.istic.ac.cn/>)。“领跑者5000(F5000)——中国精品科技期刊顶尖学术论文平台”旨在推动我国科技期刊发展,向国内外展示和交流我国优秀学术论文,以扩大期刊和作者的学术影响力,引领我国高水平科技期刊事业的发展和成长。该项目通过定量分析遴选和同行评议推荐相结合的方式,从中国精品科技期刊中择优选取各学科前1%高被引论文。F5000平台将集中展示我国精品科技期刊上发表的最高端的学术研究成果,是开展科技评价工作的有利工具,同时也是开展科研管理、科技政策及相关研究的新途径。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年12月25日