·综述·

铜代谢在阿尔茨海默病发病机制及治疗中的研究进展

王佳琪,张淑岩*
(哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科,哈尔滨 150001)

【摘 要】 阿尔茨海默病(AD)是一种复杂的中枢神经系统退行性疾病。越来越多证据表明,铜代谢在其发病机制中发挥关键作用。铜在维持神经元功能和氧化还原平衡方面具有双重作用,其代谢紊乱可通过促进β-淀粉样蛋白(Aβ)聚集、Tau蛋白磷酸化、氧化应激和神经炎症等途径加速AD进展。近年来,“铜死亡”作为新型程序性细胞死亡方式也被发现可能参与AD的神经病理过程。本文综述铜代谢的生理机制及其在AD中与Aβ、tau、载脂蛋白E等因子的相互作用,重点探讨基于铜稳态干预的潜在治疗策略,旨在为AD的早期诊断与精准干预提供新思路。

【关键词】 阿尔茨海默病;铜代谢;铜;氧化应激;β-淀粉样蛋白;tau;神经炎症
【中图分类号】 R741 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.07.113

Advances in copper metabolism in pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease

Wang Jiaqi, Zhang Shuyan*
(Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a complex neurodegenerative disorder of the central nervous system. Increasing evidence indicates that copper metabolism plays a critical role in its pathogenesis. Copper exerts dual functions in maintaining neuronal activity and redox homeostasis, while its dysregulation may accelerate AD progression by promoting amyloid β-protein (Aβ) aggregation, tau hyperphosphorylation, oxidative stress, and neuroinflammation. In recent years, a newly recognized form of programmed cell death, known as “cuproptosis”, has also been implicated in the neuropathological processes of AD. In this article, we review the physiological mechanisms of copper metabolism and its interactions with Aβ, tau, apolipoprotein E, and other pathogenic factors in AD, with a focus on potential therapeutic strategies targeting copper homeostasis, aiming to provide novel insights into early diagnosis and precise intervention for AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; copper metabolism; copper; oxidative stress; amyloid β-protein; tau; neuroinflammation
This work was supported by the Special Fund of the Fourth Hospital of Harbin Medical University (HYDSYTB202306).
Corresponding author: Zhang Shuyan, E-mail: zsy1965@aliyun.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变。截止到2019年,AD患病人数已达5500万,预计到2050年将增到1.5亿[1]。AD主要病理特征为β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)异常沉积形成的神经炎斑(neuritic plaque, NP)和Tau过度磷酸化形成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)[2],还伴随神经炎症、氧化应激、线粒体功能衰竭、神经递质失调和免疫功能异常等。尽管对AD发病机制的认识已取得长足进步,但其核心致病机制、可干预危险因素及有效的治疗仍需要深入研究。既往研究表明,铜代谢在AD的发生发展中具有双重作用,铜代谢紊乱可加剧Aβ沉积、Tau磷酸化、氧化应激和神经炎症等,推动疾病的进展[3]。基于此,本文综述铜代谢参与AD病理机制及治疗中的研究进展,旨在为AD病理研究与早期干预提供新思路。

1 铜代谢

1.1 铜代谢稳态

铜是必需的微量元素,主要以酶的辅因子形式参与人体多种代谢活动,如线粒体呼吸、氧化还原反

收稿日期:2025-08-09;接受日期:2025-09-30
基金项目:哈尔滨医科大学附属第四医院特别资助(HYDSYTB202306)
通信作者:张淑岩,E-mail:zsy1965@aliyun.com

应、血细胞成熟、免疫反应、结缔组织和髓鞘形成、神经递质合成和突触活动的调节[4]。铜通过小肠进入血液,经肝脏转运至全身,再通过铜转运 P 型 ATP 酶 7B(copper-transporting P-type ATPase7B, ATP7B)转运到胆汁并随之排出,经再摄取形成肠肝循环,维持体内铜稳态。

在大脑中,铜稳态依赖于铜转运和伴侣蛋白的协调作用(图 1)。铜转运蛋白 1(copper transporter 1, CTR1)、二价金属运输蛋白 1(divalent metal transporter 1, DMT1)、铜转运 P 型 ATP 酶 7A(copper-transporting P-type ATPase7A, ATP7A)和 ATP7B 调节着大脑的铜含量。Cu^{2+} 在六跨膜上皮抗原蛋白(sixtransmembrane epithelial antigen of prostate 3, STEAP3)作用下还原为 Cu^{+},通过 CTR1 吸收后经血脑屏障(blood brain barrier, BBB)进入大脑。敲除小鼠 *CTR1* 基因会导致胚胎早期死亡,缺乏 CTR1 会导致铜摄入不足和发育迟缓,且 CTR1 的表达受铜水平的负反馈调节,DMT1 参与铜的摄取,但缺乏特异度[5]。ATP7A/B 通常表达于胞内囊泡上,将铜转运至铜依赖性酶,在反式高尔基网络(trans-Golgi network, TGN)与细胞膜或溶酶体间循环移动,调节铜的分布[6]。以铜缺乏为特征的 Menkes 病和以铜过载为特征的威尔逊病(Wilson's disease, WD)分别是由 *ATP7A* 和 *ATP7B* 基因突变引起。

抗氧化剂 1 铜伴侣蛋白(antioxidant 1 copper chaperone, ATOX1)、超氧化物歧化酶 1 铜伴侣蛋白(copper chaperone for superoxide dismutase, CCS)、细胞色素 C 氧化酶铜伴侣蛋白 17(cytochrome C oxidase copper chaperone 17, COX17)等铜伴侣蛋白在铜代谢中发挥重要作用。ATOX1 将 Cu^{+} 递送给 TGN 上的 ATP7A/B,促进铜酶合成,并转位入细胞核作为铜依赖的转录因子,调控基因转录,增强细胞的抗氧化和增殖能力[7]。CCS 将 Cu^{+} 转运并激活超氧化物歧化酶(superoxide dismutase1, SOD1),SOD1 可催化超氧自由基($\cdot O_2^-$)转化为过氧化氢(H_2O_2)和氧气,清除神经元内超氧自由基,减轻氧化应激和细胞损伤[8]。而 COX17 将铜递送至线粒体的细胞色素 C 氧化酶合成蛋白 1(synthesis of cytochrome C oxidase 1, SCO1)和 SCO2,供细胞色素 C 氧化酶(cytochrome C oxidase, COX)使用,为神经细胞提供能量[9]。过量的铜离子主要与金属硫蛋白(metallothioneins, MTs)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)结合[10]。铜转运系统失衡会导致铜异常积累或缺乏,引发细胞代谢紊乱,甚至死亡。

1.2 铜死亡

2022 年,Tsvetkov 等[11]用低浓度铜离子载体 elesclomol 处理细胞 2 h,导致铜离子浓度上升数十倍,24 h 后细胞死亡,且这种死亡方式可被铜螯合剂挽救,揭示了一种铜依赖的新型细胞程序性死亡方式—铜死亡(cuproptosis)。其机制为细胞内过量的铜离子在铁氧还蛋白 1(ferredoxin 1, FDX1)作用下与三羧酸循环中的硫辛酰化修饰蛋白结合造成寡聚化,Cu^{2+} 被还原为毒性更强的 Cu^{+},通过 Fenton 反应产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),包含

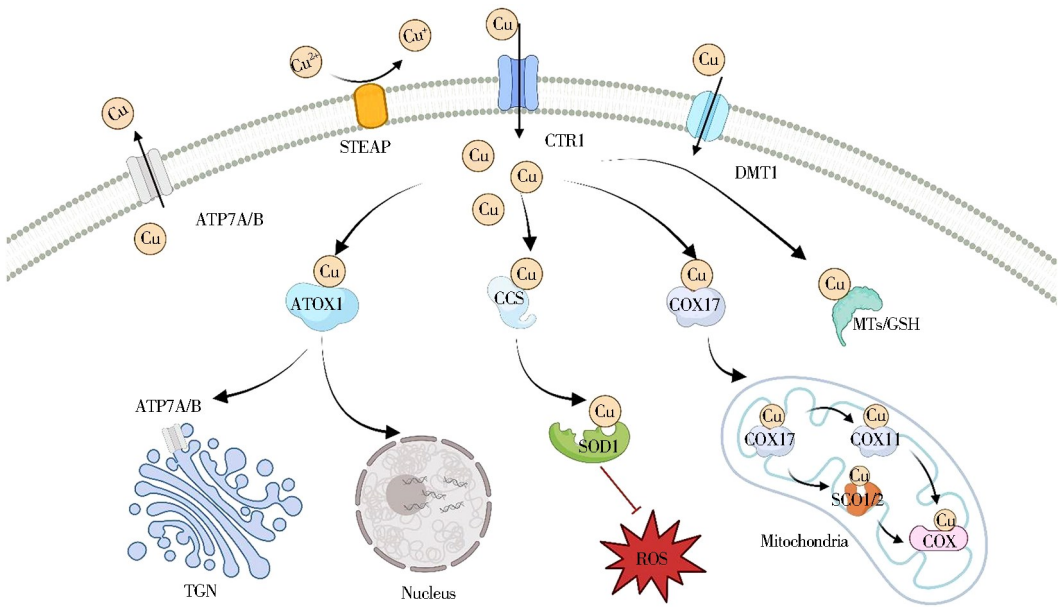


图 1 铜代谢路径(图像绘制软件:BioRender)

Figure 1 Schematic representation of copper metabolism (created in BioRender)

STEAP: sixtransmembrane epithelial antigen of prostate 3; CTR1: copper transporter1; DMT1: divalent metal transporter 1; ATP7A/B: copper-transporting P-type ATPase7A/B; COX: cytochrome c oxidase; SCO1/2: synthesis of cytochrome c oxidase 1/2; CCS: copper chaperone for superoxide dismutase-1; SOD1: superoxide dismutase1; ATOX1: antioxidant 1 copper chaperone; MTs: metallothioneins.

·O_2^-、H_2O_2、羟自由基(·OH)等。同时伴有铁硫簇蛋白的丢失,导致三羧酸循环代谢异常,触发线粒体蛋白质毒性应激,最终导致细胞死亡,*FDX*1 为核心调控因子,敲除后可抵抗铜死亡。研究表明,某些铜死亡相关基因的表达与 AD 有关[12],但具体机制还需进一步探索。

2 铜代谢参与 AD 的发生机制

2.1 铜的异常分布

铜在 AD 早期病理变化的关键部位如蓝斑核、黑质和海马中分布较为密集。研究表明,连续 12 个月监测 3xTg-AD 转基因小鼠和对照小鼠中的血清铜水平,发现 AD 模型的血清铜水平随年龄升高,并在第 5 个月开始出现 Aβ 沉积,而此变化先于观察到的认知和结构缺陷[13]。提示铜积累可能是 AD 发病的早期分子事件。

AD 患者血清中总铜和游离铜,即非铜蓝蛋白结合铜(non-ceruloplasmin copper, non-Cp Cu)水平升高,但脑组织中的总铜却低于健康对照组[14,15]。多个受累脑区的 non-Cp Cu 升高,转基因动物模型中病损区域表现出较强的 Cu^{2+}结合能力[16]。研究发现,在 AD 脑内,铜在神经元内相对匮乏,却在 Aβ 斑块周围富集,这与铜和 Aβ 共聚集有关[14]。这种区域性铜失衡与 MTs 结合能力减弱和铜转运系统异常有关。ATP7B 可将铜转运至星形胶质细胞中的糖磷脂酰肌醇铜蓝蛋白上,缺陷导致血清 non-Cp Cu 增加,且其基因多态性是 AD 亚群中铜代谢异常的遗传基础,影响铜从神经元外排至血液的效率,进而触发氧化应激和神经损伤[17]。

2.2 与 Aβ 的相互作用

铜代谢失衡与 Aβ 生成和清除失衡密切相关。淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经β-分泌酶、γ-分泌酶裂解产生 Aβ。铜上调 β-分泌酶 1 表达,促进 Aβ 形成[18],并通过 Fenton 反应触发 ROS 生成,引发氧化应激和细胞损伤[19]。Cu^{2+}与 Aβ 结合后使 Aβ 从无规则卷曲转变为 β-折叠结构,促进其聚集并产生寡聚体,形成 Cu-Aβ 复合物,尤其 AD 患者脑内呈弱酸性,更易形成不溶性寡聚体和纤维,加重氧化应激与神经毒性[20],而铜螯合剂可以阻断这一过程。然而,铜缺乏同样也会导致 Aβ 的积累,APP 和 Aβ 作为铜结合蛋白能降低铜的毒性,铜缺乏会上调 APP 的表达,以及铜作为关键代谢酶如 SOD1 的辅因子,缺乏影响神经递质合成、自由基清除等过程,使 Aβ 代谢紊乱,从而在体内积累。研究发现铜与血红素-Aβ 复合物结合反而抑制其氧化活性,表明铜在 AD 中调控氧化应激的双重作用[21]。铜离子抑制 Aβ 降解酶的活性—胰岛素降解酶(insulindegrading enzyme, IDE)和脑啡肽酶(neprilysin,NEP),减少 Aβ 的清除[22];却也增强低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(LDLR-related protein 1, LRP1)的表达和活性,促进 Aβ 的清除和代谢[18],铜缺乏影响 LRP1 的功能,加剧 AD 的进展。

$Aβ_{42}$处理人脑微血管内皮细胞后,BBB 通透性增加,CTR1 表达上调,而 ATP7A 水平下降[23],提示 Aβ 可能通过改变铜转运蛋白的表达,影响脑内铜稳态。这些证据表明 Cu^{2+}与 Aβ 的相互作用在 AD 中发挥着重要作用,但 Cu^{2+}在 Aβ 病理过程发生的先后顺序及因果关系仍需进一步研究。

2.3 参与 Tau 蛋白的磷酸化

Tau 是一类微管相关磷酸化蛋白,主要在神经元轴突中表达。负责微管的组装、稳定和动态平衡,维持轴突内物质运输和神经元形态的塑造。铜代谢失衡可通过影响 Tau 的磷酸化、NFTs 生成及氧化应激等加剧神经元损伤。铜离子与 Tau 微管结合域结合,诱导其构象改变和聚集,并激活 GSK-3β、CDK5 等蛋白激酶和抑制 PP2A 等磷酸酶[3],促进 Tau 的异常磷酸化,导致微管解体并形成 NFTs。在 3xTg-AD 小鼠模型中,铜暴露促进 Tau 磷酸化,降低脑内铜负荷可缓解其病理改变[24]。Aβ 沉积增强 Tau 磷酸化,铜促进 Aβ 的生成和聚集,并协同加重 Tau 磷酸化,二者相互作用,进一步加剧 AD 的病理进展。

2.4 促进神经炎症

铜产生 ROS,促进小胶质细胞向促炎性 M1 型极化,激活核因子-κB(nuclear factor κB, NF-κB)通路和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3,NLRP3)炎症小体,促使其释放肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β等促炎因子及一氧化氮,加剧神经元损伤[25,26]。缺铜饮食的小鼠却表现出小胶质细胞和星形胶质细胞的激活症状[27],提示铜的双向调控作用。

2.5 与载脂蛋白 E 的相互作用

最新研究表明,铜代谢紊乱与载脂蛋白 E(apolipoprotein E, *APOE*)基因型在 AD 发病机制中密切相关,APOE 蛋白主要参与脂质运输和神经修复,还能结合铜来减轻其氧化毒性。*APOE*4 携带者脑组织及血浆中 non-Cp Cu 升高,提示铜代谢紊乱,这与其蛋白结构有关,APOE4 缺少半胱氨酸的巯基(-SH)基团,导致铜的结合能力较弱,使铜离子更容易与 Aβ 和 Tau 结合,增强其聚集倾向与神经毒性[28]。且携带 *APOE*4 的星形胶质细胞在铜负荷条件下铜水平显著高于 *APOE*2/3 型细胞,这与 ATP7A 水平下降导致铜外排障碍有关[29]。因此,

阐明铜代谢与 APOE 之间的病理机制，有望为 *APOE*4 携带者提供 AD 干预的新途径。

此外，铜代谢紊乱还破坏脑内铁、锌等金属离子的稳态，干扰 MTs、GSH 等抗氧化系统。铜超载可降低乙酰胆碱、儿茶酚胺和 γ-氨基丁酸等抑制性神经递质水平，升高谷氨酸等兴奋性神经递质活性，导致突触可塑性受损与神经兴奋性紊乱[30]。

3 基于铜代谢治疗抗 AD 的相关进展

尽管已有多种治疗策略，AD 仍无根治手段，治疗关键在于预防及早期干预。基于铜代谢治疗应侧重于恢复脑内铜的动态稳态，实现铜离子再分布，而非简单的铜去除。

3.1 铜螯合剂和铜离子载体

氯碘羟喹（clioquinol，CQ）螯合铜并抑制 Aβ 聚集，早期研究显示其可减少小鼠脑内 49% 的 Aβ 沉积、减轻 Tau 磷酸化并改善认知功能，但因亲和力过强干扰金属稳态限制了临床应用[31,32]。其衍生的第二代 8 羟基喹啉衍生物 PBT2，优化了铜选择性并增加了药物的 BBB 通透性[33]。而 D-青霉胺可缓解铜诱导的氧化应激，但因选择性差和潜在神经毒性，限制了其在 AD 中的应用，通过水凝胶鼻腔给药的方式在动物模型中可改善认知并减少 Aβ 沉积，但其在临床中的疗效与安全性仍有待验证[34]。四硫钼酸盐（tetrathiomolybdate，TTM）在 AD 模型中可减少 CuAβ 复合物，激活核因子 E2 相关因子（nuclear factor E2-related factor 2，Nrf2），发挥抗氧化和抗炎作用，并可能通过抑制 FDX1 轴干预铜死亡过程，为铜稳态干预提供新思路[6,35]。

TP * 是新型四肽铜螯合剂，具备良好的 BBB 通透性、抗降解稳定性和铜选择性，能有效阻断 Cu^{2+} 与 Aβ 的结合、抑制 Aβ 聚集且不干扰 Cu^{2+} 与生理关键蛋白的相互作用[36]。有研究团队开发了螺旋肽类似物，相较于肽更加稳定且免疫原性较低[37]。

与传统铜螯合剂去除过量铜不同，新型铜离子载体（如 elesclomol、disulfiram）将铜高效转运至神经细胞或线粒体，重新分配铜离子并激活线粒体抗氧化机制，避免了铜剥夺副作用，实现更精准的病理干预，但目前研究多处于临床前探索阶段[6]。

3.2 纳米材料的应用

近年来，纳米材料在调控铜代谢和 AD 治疗中展现出潜力。单原子铜纳米酶 Cu-NCNSs 可用于对 Aβ 单体的检测与聚集过程追踪[38]。铜纳米探针 $Cu_3I(SR)_2/MnO_2$ 平台，可检测乙酰胆碱酯酶活性，用于 AD 的早期诊断与乙酰胆碱酯酶抑制剂筛选[39]。新型纳米材料 PB-NPs 具抗氧化和铜螯合能力，经红细胞或巨噬细胞膜等生物膜修饰后，可具备炎症靶向能力和免疫逃避，然而，临床转化仍面临挑战[40]。而 Cu_2-xSe-TPP 纳米酶可靶向线粒体，具备 SOD1 和过氧化氢酶双酶活性，能清除氧化应激、调节小胶质细胞极化、促进 Aβ 清除等，为开发靶向多功能抗 AD 纳米疗法提供了新策略[41]。

3.3 限铜饮食和抗氧化干预

流行病学调查显示，饮食因素可影响血清铜水平，通过控制高铜食物摄入，可有效减少游离铜积累，延缓 AD 进展[42]。维生素 C/E、硫辛酸、GSH 等抗氧化剂能缓解铜引发的氧化应激，保护神经元。此外，锌可竞争性阻断铜与 Aβ 的结合，降低 ROS 产生并减少 Aβ 形成，其安全性和生物调控机制相较于传统的铜螯合剂有明显优势[43]。

综上，铜代谢在神经系统中兼具保护与毒性效应，铜稳态维持细胞代谢与信号传导；铜代谢紊乱则诱发氧化损伤并导致细胞死亡，参与 AD 的病理过程。然而，铜稳态失衡发生时机和机制尚不明确。作为一种全新的细胞死亡方式，铜死亡的相关机制还有待研究。铜代谢的研究为 AD 治疗提供了新靶点和思路，但面临机制复杂、药物血脑屏障通透性差、个体差异性和治疗窗口窄等挑战，未来研究应聚焦铜代谢调控机制、早期诊断标志物和多靶点干预。

【参考文献】

[1] Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, *et al*. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the global burden of disease study 2019[J]. Lancet Public Health, 2022, 7(2): e105-e125. DOI: 10.1016/s2468-2667(21)00249-8.

[2] 冯雨欣，王贺冉，贾建军. 铁死亡在阿尔茨海默病发病机制中的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2025，24(1)：64-68. DOI：10.16780/j.cnki.sjssgncj.20240015

[3] Sensi SL, Granzotto A, Siotto M, *et al*. Copper and zinc dysregulation in Alzheimer's disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(12): 1049-1063. DOI: 10.1016/j.tips.2018.10.001.

[4] Ejaz HW, Wang W, Lang M. Copper toxicity links to pathogenesis of Alzheimer's disease and therapeutics approaches[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7660. DOI: 10.3390/ijms21207660.

[5] Szabó Z, Péter M, Héja L, *et al*. Dual role for astroglial copper-assisted polyamine metabolism during intense network activity[J]. Biomolecules, 2021, 11(4): 604. DOI: 10.3390/biom11040604.

[6] Chen L, Min J, Wang F. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 378. DOI: 10.1038/s41392-022-01229-y.

[7] Prohaska JR, Gybina AA. Intracellular copper transport in mammals[J]. J Nutr, 2004, 134(5): 1003-1006. DOI: 10.1093/jn/134.5.1003.

[8] Dong X, Zhang Z, Zhao J, *et al*. The rational design of specific SOD1 inhibitors *via* copper coordination and their application in ROS signaling research[J]. Chem Sci, 2016, 7(9): 6251-6262. DOI: 10.1039/C6SC01272H.

[9] Huang D, Chen L, Ji Q, *et al*. Lead aggravates Alzheimer's disease pathology *via* mitochondrial copper accumulation regulated by COX17[J]. Redox Biol, 2024, 69: 102990. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102990.

[10] Scheiber IF, Dringen R. Astrocyte functions in the copper homeostasis of the brain[J]. Neurochem Int, 2013, 62(5): 556-565. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.08.017.
[11] 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.
[12] Zhang E, Dai F, Chen T, *et al*. Diagnostic models and predictive drugs associated with cuproptosis hub genes in Alzheimer's disease[J]. Front Neurol, 2023, 13: 1064639. DOI: 10.3389/fneur.2022.1064639.
[13] Dias OFM, Valle NME, Mamani JB, *et al*. Longitudinal evaluation of the detection potential of serum oligoelements Cu, Se and Zn for the diagnosis of Alzheimer's disease in the 3xTg-AD animal model[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(8): 3657. DOI: 10.3390/ijms26083657.
[14] Squitti R, Ventriglia M, Simonelli I, *et al*. Copper imbalance in Alzheimer's disease: meta-analysis of serum, plasma, and brain specimens, and replication study evaluating ATP7B gene variants[J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 960. DOI: 10.3390/biom11070960.
[15] Squitti R, Catalli C, Gigante L, *et al*. Non-ceruloplasmin copper identifies a subtype of Alzheimer's disease (CuAD): characterization of the cognitive profile and case of a CuAD patient carrying an RGS7 stop-loss variant[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6377. DOI: 10.3390/ijms24076377.
[16] Peng F, Muzik O, Gatson J, *et al*. Assessment of traumatic brain injury by increased 64Cu uptake on 64CuCl2 PET/CT[J]. J Nucl Med, 2015, 56(8): 1252-1257. DOI: 10.2967/jnumed.115.154575.
[17] Kepp KP, Squitti R. Copper imbalance in Alzheimer's disease: convergence of the chemistry and the clinic[J]. Coord Chem Rev, 2019, 397: 168-187. DOI: 10.1016/j.ccr.2019.06.018.
[18] Singh I, Sagare AP, Coma M, *et al*. Low levels of copper disrupt brain amyloid-β homeostasis by altering its production and clearance[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(36): 14771-14776. DOI: 10.1073/pnas.1302212110.
[19] Rai RK, Chalana A, Karri R, *et al*. Role of hydrogen bonding by thiones in protecting biomolecules from copper(I)-mediated oxidative damage[J]. Inorg Chem, 2019, 58(10): 6628-6638. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b03212.
[20] Bin Y, Li X, He Y, *et al*. Amyloid-β peptide (1-42) aggregation induced by copper ions under acidic conditions[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2013, 45(7): 570-577. DOI: 10.1093/abbs/gmt044.
[21] Bacchella C, De Caro S, Nicolis S, *et al*. Hemin, copper and amyloid-β: a medley involved in alzheimer's disease. An interaction that fine regulates the reactivity[J]. J Inorg Biochem, 2025, 263: 112775. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2024.112775.
[22] de Dios C, Bartolessis I, Roca-Agujetas V, *et al*. Oxidative inactivation of amyloid beta-degrading proteases by cholesterol-enhanced mitochondrial stress[J]. Redox Biol, 2019, 26: 101283. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101283.
[23] Hossain MdS, Das A, Rafiq AM, *et al*. Altered copper transport in oxidative stress-dependent brain endothelial barrier dysfunction associated with Alzheimer's disease[J]. Vascul Pharmacol, 2024, 157: 107433. DOI: 10.1016/j.vph.2024.107433.
[24] Kitazawa M, Cheng D, LaFerla FM. Chronic copper exposure exacerbates both amyloid and tau pathology and selectively dysregulates CDK5 in a mouse model of AD[J]. J Neurochem, 2009, 108(6): 1550-1560. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.05901.x.
[25] Zhu MJ, Zhang L, Wang CP. Copper overload promotes β-amyloid induced NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis in Alzheimer's disease[J]. J Integr Neurosci, 2024, 23(10): 194. DOI: 10.31083/j.jin2310194.
[26] Pal A, Rani I, Pawar A, *et al*. Microglia and astrocytes in Alzheimer's disease in the context of the aberrant copper homeostasis hypothesis[J]. Biomolecules, 2021, 11(11): 1598. DOI: 10.3390/biom11111598.
[27] Zucconi GG, Cipriani S, Scattoni R, *et al*. Copper deficiency elicits glial and neuronal response typical of neurodegenerative disorders[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2007, 33(2): 212-225. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2006.00793.x.
[28] Lippi SLP, Neely CLC, Amaya AL. Trace concentrations, heavy implications: influences of biometals on major brain pathologies of Alzheimer's disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2022, 143: 106136. DOI: 10.1016/j.biocel.2021.106136.
[29] Blades B, Hung YH, Belaidi AA, *et al*. Impaired cellular copper regulation in the presence of ApoE4[J]. J Neurochem, 2024, 168(9): 3284-3307. DOI: 10.1111/jnc.16198.
[30] Xiao T, Ackerman CM, Carroll EC, *et al*. Copper regulates rest-activity cycles through the locus coeruleus-norepinephrine system[J]. Nat Chem Biol, 2018, 14(7): 655-663. DOI: 10.1038/s41589-018-0062-z.
[31] Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME, *et al*. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice[J]. Neuron, 2001, 30(3): 665-676. DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00317-8.
[32] Lin G, Zhu F, Kanaan NM, *et al*. Clioquinol decreases levels of phosphorylated, truncated, and oligomerized tau protein[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 12063. DOI: 10.3390/ijms222112063.
[33] Kirk FT, Munk DE, Swenson ES, *et al*. Effects of tetrathiomolybdate on copper metabolism in healthy volunteers and in patients with Wilson disease[J]. J Hepatol, 2024, 80(4): 586-595. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.11.023.
[34] Zhong M, Kou H, Zhao P, *et al*. Nasal delivery of D-penicillamine hydrogel upregulates a disintegrin and metalloprotease 10 expression *via* melatonin receptor 1 in Alzheimer's disease models[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 660249. DOI: 10.3389/fnagi.2021.660249.
[35] Zhang M, Qiu H, Mao L, *et al*. Ammonium tetrathiomolybdate triggers autophagy-dependent NRF2 activation in vascular endothelial cells[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(8): 733. DOI: 10.1038/s41419-022-05183-z.
[36] López-Guerrero VE, Posadas Y, Sánchez-López C, *et al*. A copper-binding peptide with therapeutic potential against Alzheimer's disease: from the blood-brain barrier to metal competition[J]. ACS Chem Neurosci, 2025, 16(2): 241-261. DOI: 10.1021/acschemneuro.4c00796.
[37] Behar AE, Maayan G. Structure-function relationship within helical peptoids for Cu^{2+} chelation in the context of Alzheimer's disease[J]. J Inorg Biochem, 2025, 271: 112961. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2025.112961.
[38] Wei Y, Bai Q, Ning X, *et al*. Covalent organic framework derived single-atom copper nanozymes for the detection of amyloid-β peptide and study of amyloidogenesis[J]. Anal Bioanal Chem, 2025, 417(6): 1081-1092. DOI: 10.1007/s00216-024-05683-1.
[39] Cai Y, Li Y, Wang Y, *et al*. Triple-mode sensing platform for acetylcholinesterase activity monitoring and anti-Alzheimer's drug screening based on a highly stable Cu (I) compound[J]. Biosens Bioelectron, 2025, 271: 117078. DOI: 10.1016/j.bios.2024.117078.
[40] Li L, Zhang J, Zhang Y, *et al*. Biofilm-modified prussian blue improves memory function in late-stage alzheimer's disease mice with triple therapy[J]. Int J Pharm, 2025, 670: 125112. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.125112.
[41] Wang L, Yuan X, Cai Q, *et al*. Mitochondria-targeting Cu_{2-x}Se-TPP with dual enzyme activity alleviates Alzheimer's disease by modulating oxidative stress[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2025, 245: 114244. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2024.114244.
[42] Socha K, Klimiuk K, Naliwajko SK, *et al*. Dietary habits, selenium, copper, zinc and total antioxidant status in serum in relation to cognitive functions of patients with Alzheimer's disease[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 287. DOI: 10.3390/nu13020287.
[43] Mao L, Lu J, Wen X, *et al*. Cuproptosis: mechanisms and nanotherapeutic strategies in cancer and beyond[J]. Chem Soc Rev, 2025, 54(13): 6282-6334. DOI: 10.1039/d5cs00083a.

(编辑: 温玲玲)