

本文引用: 杨 怡, 陈伶俐, 张书萌, 于子璇, 李 杰. 从“心主血脉”探讨铜死亡在冠心病中的发病机制及中医药干预研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(10): 1930-1936.

从“心主血脉”探讨铜死亡在冠心病中的发病机制及 中医药干预研究

杨 怡^{1,2}, 陈伶俐^{1,3}, 张书萌^{1,2}, 于子璇^{1,2}, 李 杰^{1,2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208;
3. 湖南中医药大学中西医结合病原生物学湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

[摘要] 冠心病(coronary heart disease, CHD)的患病率和死亡率逐年上升, 而铜死亡与 CHD 的形成发展具有重要关系, 可通过血管损伤、引发炎症反应、增加总胆固醇水平等方式促进 CHD 发展。铜死亡是一种新型的、铜依赖的细胞程序化死亡方式, 与氧化应激、抑制泛素-蛋白酶体系统、诱导脂酰化蛋白聚集等多种途径有关, 并参与多种疾病的病理过程。铜死亡可双向致病, 人体内铜缺乏或积累过多均会对健康造成影响, 维持体内铜浓度平衡可能成为药物干预铜死亡的重要靶点。心主血脉是中医藏象学说的重要理论之一。从心主血脉理论出发, 结合铜死亡在 CHD 中的发病机制, 阐述中医药如何干预铜死亡进展和思路, 为藏象学说现代应用及中医药治疗 CHD 提供新依据和新靶点。

[关键词] 铜代谢; 铜死亡; 冠心病; 中医药; 心主血脉

[中图分类号] R256.2

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.10.030

Pathogenesis of cuproptosis in coronary heart disease and Chinese medicine intervention from the perspective of "the heart governing the blood and vessels"

YANG Yi^{1,2}, CHEN Lingli^{1,3}, ZHANG Shumeng^{1,2}, YU Zixuan^{1,2}, LI Jie^{1,2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Key Laboratory of Chinese Medicine Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Key Laboratory of Pathogen Biology of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] The prevalence and mortality rates of coronary heart disease (CHD) have been increasing year by year. Cuproptosis plays a significant role in the formation and progression of CHD, promoting CHD development by inducing vascular injury, triggering inflammatory reaction, and elevating total cholesterol levels. Cuproptosis is a novel, copper-dependent form of programmed cell death associated with multiple pathways, including oxidative stress, inhibition of the ubiquitin proteasome system, and induction of lipid-acylated protein aggregation, and it is involved in the pathological processes of various diseases. Cuproptosis can lead to disease in both directions, and deficiency or excessive accumulation of copper in the human body can impact health. Thus, maintaining a balanced copper concentration in the body may become an important target for drug intervention in cuproptosis. "The

[收稿日期] 2024-04-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874375); 湖南省自然科学基金项目(2022JJ30430); 湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0231); 湖南省普通高等学校科技创新团队支持项目资助。

[通信作者] *李 杰, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: 317768870@qq.com。

heart governing the blood and vessels" is one of the important theories in the zang-xiang theory of Chinese medicine. Based on the theory and the pathogenesis of cuproptosis in CHD, this paper elucidates how Chinese medicine intervenes the progression of cuproptosis, offering new evidence and targets for the modern application of zang-xiang theory and the treatment of CHD with Chinese medicine.

[**Keywords**] copper metabolism; cuproptosis; coronary heart disease; Chinese medicine; the heart governing the blood and vessels

心血管疾病是人类死亡的重要原因,给社会和个人带来巨大压力,而冠心病(coronary heart disease, CHD)是其最主要因素。CHD是由冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或阻塞,造成心肌血、缺氧或坏死而导致的心脏病,是我国最常见的心血管系统疾病之一,其临床发病率和死亡率逐年上升并呈现低龄化趋势^[1]。铜作为人体必需微量元素,参与了几乎所有细胞类型的生理过程。最新研究发现,铜死亡是一种区别于其他程序性细胞死亡(如铁死亡、细胞凋亡、坏死)的新型死亡方式^[2]。铜质增生通过铜与三羧酸(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环中的脂酰化酶结合而发生,这导致随后的蛋白质聚集,蛋白毒性应激,并最终导致细胞死亡^[3]。与其他已知的细胞死亡方式相比,铜死亡表现出独特的生物学和形态学特征。既往研究发现,铜死亡在肝癌、类风湿关节炎、骨质疏松症等多种疾病中发挥重要作用^[4-6]。此外,有研究发现,铜死亡在通过破坏血管完整性和功能、促发炎症反应、影响机体胆固醇水平等方面调控疾病进展^[7]。而利用铜离子载体将铜输送到细胞中、铜螯合剂及铜伴侣抑制剂降低胞内铜离子浓度是目前靶向铜诱导 CHD 中铜的潜在疗法^[8]。

藏象学说作为中医理论体系之核心,对疾病的防治及康复具有重大指导意义^[9],"心主血脉"作为其理论之一,高度概括了心脏的主要生理功能,即心主持全身的血液和脉管,推动血液循行于脉中,发挥濡养全身的功能,并强调血液正常运行的基本条件是心气充沛、血液运行和脉道通利^[10]。胆固醇水平升高、血管损伤、血管炎症反应与中医"心主血脉"功能失调类似,其实质为血流不畅及脉道不通,均能促发 CHD^[11]。推动血液流动及恢复脉道通利也可能成为药物干预疾病的重要靶点。中医药具有价格低廉、多靶点协同作用的优势,铜死亡在 CHD 中的发病机制以及中医药对该机制的干预作用,值得进行探讨与研究。因此,本文对铜死亡的代谢及在 CHD 的作用机制及中医药相关性作一总结。

1 铜死亡特征

铜是人体各种生理过程中必需的微量元素,对生

理功能起着重要的调控作用,如图 1。铜死亡是一种新近发现和定义的细胞死亡方式,由 TSVETKO 等^[12]首次提出。从形态上看,铜死亡会表现出线粒体的收缩、细胞膜的破裂、内质网的损伤以及染色质的破裂等一系列主要形态学特征,这些特征与凋亡方式相似,但其内在机制又与其他细胞死亡方式不同^[13-15]。从生化角度观察铜以两种形式存在于体内,亚铜离子(Cu^+)和铜离子(Cu^{2+}),并参与多种生理反应。人们主要从食物中获取铜,铜在食物中以 Cu^{2+} 形式存在,通过吸收和运输进入肝细胞,并通过铜蓝蛋白将铜输送到身体各部位。铜的稳态失衡会导致细胞内铜浓度升高,可通过芬顿反应、抑制泛素-蛋白酶体系统、与脂酰化蛋白结合等方式从而引发细胞损伤和铜死亡^[16]。

2 铜死亡发生机制

当人体内铜稳态失衡,如铜积累过多或运输不当,使体内铜浓度超过阈值,从而引起细胞受损乃至死亡^[17]。(1)铜离子通过芬顿反应催化 H_2O_2 产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[18],对细胞产生多方面的损害,包括损伤 DNA^[19]、干扰线粒体功能^[20]、破坏细胞膜完整性等^[21],导致细胞死亡。(2)铜离子通过抑制泛素-蛋白酶体系统抑制细胞蛋白酶活性并抑制细胞增殖^[22]。(3)铜离子通过与脂酰化蛋白(丙酮酸、 α -酮戊二酸、支链酮酸脱氢酶和甘氨酸切割系统)结合,诱导脂酰化蛋白聚集并抑制线粒体代谢功能以促使细胞腐烂^[23],铁氧还蛋白 1(recombinant ferredoxin 1, FDX1)和硫辛酸合酶(recombinant lipoic acid synthetase, LIAS)在这一过程中起着至关重要的调节作用^[24],其中,FDX1^[25]是铜死亡的上游调节因子,其敲除或与脂酰化相关的酶可以阻止铜死亡的发生。

3 铜死亡与 CHD 的相关研究

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是 CHD 的主要原因和疾病基础。尽管铜在生理上是不可或缺的,

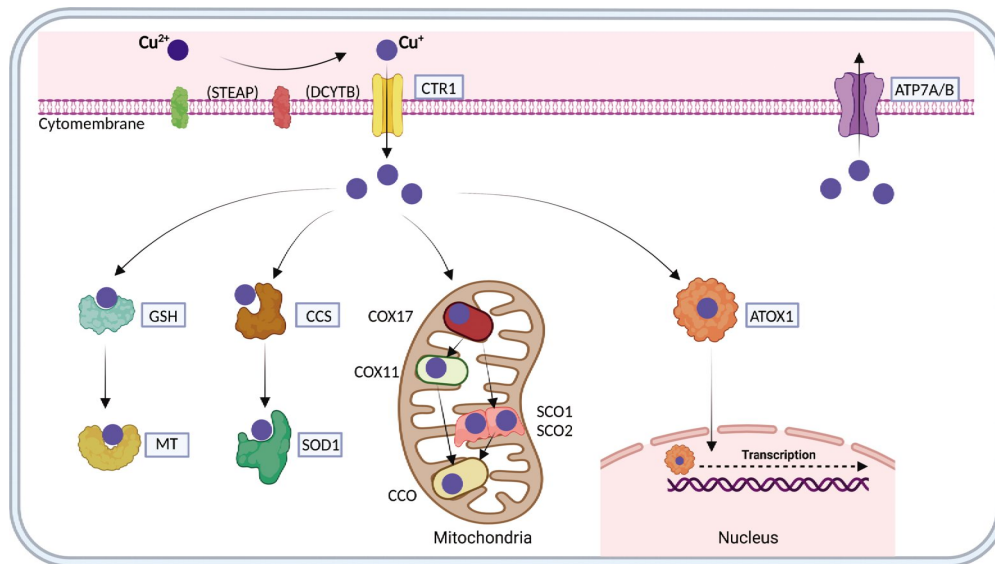


图 1 细胞内铜代谢流程图

Fig.1 Flowchart of intracellular copper metabolism

注:GSH. 谷胱甘肽;MT. 金属硫蛋白;ATOX1. 抗氧化剂 1 铜伴侣蛋白;ATP7A 和 ATP7B 分别为 ATP 酶铜转运蛋白 7A 和 7B;CCO. 细胞色素 c 氧化酶;CCS. 超氧化物歧化酶的铜伴侣蛋白;COX17. 细胞色素 c 氧化酶铜伴侣蛋白 17;COX11. 细胞色素 c 氧化酶铜伴侣蛋白 11;SCO1. 合成细胞色素 c 氧化酶 1;SCO2. 合成细胞色素 c 氧化酶 2;SOD1. 超氧化物歧化酶 1;STEAP. 前列腺六次跨膜上皮抗原;DCYTB. 十二指肠细胞色素 b.

但当体内的铜离子失衡的时候就会导致各种炎症性血管疾病的发生,例如 AS。以下从两个方面探讨铜死亡与 CHD 的相关研究。

3.1 铜死亡与 CHD 相关性

流行病学证据表明,体内血清铜水平的变化与 AS 风险增加具有相关性,具体表现在:(1)AS 病变中铜的减少与血清铜浓度的增加有关,而血清铜浓度与 AS 病变的严重程度呈正相关^[26-27],KOKSAL 等^[28]发现,在 AS 等病理炎症条件下,细胞内铜水平更高。(2)人类 AS 组织中铜浓度的差异可反映 AS 病变的阶段。研究表明,邻络氨酸(铜诱导蛋白氧化的标志物)仅在晚期 AS 病变中检测到,而不是在 AS 早期^[29]。因此,推测铜水平仅在晚期 AS 组织中升高。另有研究发现,增加铜摄入量可以降低人类 AS 的风险^[30],这表明早期 AS 患者病变中的铜浓度可能较低。(3)铜与 AS 病变的一个关键因素胆固醇代谢密切相关。LAMB 等^[31]在动物模型的研究中对喂食高胆固醇的家兔进行膳食铜补充,发现可有效预防动物模型中的 AS,提示铜参与了胆固醇代谢。WANG 等^[32]发现,AS 患者血浆铜水平随着高胆固醇血症的严重程度增加而升高。(4)铜水平与 AS 发生发展也受其他合并症的影响。DIAF 等^[33]发现糖尿病患者的膳食铜摄入量与 AS 风险之间没有显著关联,但在非糖尿病患者中,铜的摄入量与 AS 风险显著相关。

3.2 铜促进 CHD 的潜在机制

近期研究表明,关于铜死亡与 CHD 的研究多是多维度分析,而铜促该疾病的潜在机制目前尚不清楚,铜死亡可能通过诱导氧化应激、炎症反应、细胞焦亡等方式在促发 AS 中发挥作用。(1)研究发现,血清铜水平过高诱导 ROS 过量从而激活的氧化应激已经成为 AS 的关键发病机制,该环节可激活多种炎症因子,引发血管炎症^[34];并且将滞留在内皮下的低密度脂蛋白氧化为氧化低密度脂蛋白,进而诱发内皮功能障碍,最终导致 AS 病变的恶化^[35]。因此,推测氧化应激可能是铜过载诱导 AS 的可能机制之一。(2)当体内铜缺乏时会降低黏附分子(如 ICAM-1 和 VCAM-1)的表达,这些分子介导白细胞与活化的内皮细胞的黏附^[36],从而诱发血管炎症反应,促进 AS 病变发展。而使用 TTM(铜整合剂)能够使 ApoE^{-/-}小鼠中的血清 ICAM-1 和 VCAM-1 水平以及主动脉和心脏中黏附分子、单核细胞趋化蛋白-1(mono-cyte chemotactic protein-1, MCP-1)和促炎细胞因子的 mRNA 水平显著降低^[37]。与此同时,主动脉巨噬细胞标志物,尤其是 M1 型巨噬细胞减少。这表明 TTM 通过螯合铜,降低了血管细胞中炎症介质的表达,从而阻止了血管炎症和 AS 病变的发展^[38]。(3)有学者研究发现,铜过载能够诱导细胞焦亡^[39]。焦亡与 AS 的发展密切相关,一方面,在 AS 的初始

阶段内皮细胞焦亡能够吸引单核细胞和其他炎症细胞跨内皮募集;另一方面,在晚期的AS病变中,巨噬细胞的焦亡可能促进坏死核心的形成和斑块的不稳定性^[40]。此外,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)焦亡可能释放促炎因子,导致持续的炎症,恶化AS,并导致斑块的不稳定性^[41]。铜过载与焦亡发生的相关研究尚不多见,可以此切入,将焦亡作为铜过载引发AS的可能机制进行探索。与此同时,有团队发现了5个铜死亡相关基因(F5、MT4、RNF7、S100A12和SORD)作为潜在的CHD诊断生物标志物^[42]。然而,CHD中铜稳态和铜死亡的病因学仍缺乏直接证据。

除此之外,普通人群缺乏精确的诊断方法,铜在促冠状AS中的具体浓度仍未确定,需要进一步研究;目前铜死亡干预CHD靶点及药物仍处于预测阶段,需通过实验加强验证。鉴于铜的积累和铜的缺乏都可能对血管的完整性和功能有害,故维持铜稳态对于预防AS和相关心血管疾病至关重要。

4 心主血脉理论与铜死亡的相关性

在中医理论中,心为“君主之官”,主宰人的整个生命活动^[43]。而“心主血脉”是其重要生理功能之一。该理论出自《素问·痿论篇》中的“心主身之血脉”。心气推动血液运行于脉中,流注全身,循环不休,发挥营养和濡润作用。心为五脏六腑之大主,主宰人的整个生命活动。脉是承载和输送血液的道路,而血是心和脉的重要作用对象。

心气可以推动和调控脉道的舒缩,使脉道通利,血流通畅。线粒体作为细胞能量场所,与中医理论“气”具有一定关联性。气的变化可推动能量代谢,产生维持机体功能活动的能量。线粒体电子传递链(mitochondria electron transfer chain, mtETC)可通过铜离子产生高效ATP,而线粒体基质中铜浓度增加可消耗大量ATP,导致ATP水平下降^[44]。心气虚时机体表现为“下降的、静止的、抑制的”^[45],与血清中铜离子浓度升高导致线粒体能量缺损可类比。当血清中铜离子浓度升高,大量消耗ATP,心气则不足,进而主血脉功能失调,血行不利,停于脉中,产生瘀血,日久加重CHD发展。

心主血的基本内涵是心气推动和调控血液运行,输送营养物质及全身各脏腑形体官窍的作用。《诸病源候论·血淋候》中提到:“心主血,血之行身,通遍经络,循环脏腑。”气行则血行,心之病变与血运失调直接相关。心以阳气为用,心阳虚不能温运

心气,运血无力同时脉道失于温煦则虚寒内生,血凝为瘀使脉道堵塞,进一步加重血瘀。此与血栓形成在病理认识方面较为相似,其机制为氧化应激及血小板活化所致,而铜在其中发挥了重要作用。氧化应激是铜死亡重要机制之一,早期可通过刺激血小板活化,增加血小板聚集性。LOMINADZE等^[46]通过体外研究发现,铜缺乏大鼠血小板对内皮细胞的黏附显著低于铜充足大鼠。经二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)诱导的铜缺乏大鼠血小板聚集性显著高于铜充足大鼠。结果表明,饮食中铜缺乏可能导致血小板血管性血友病因子(von willebrand factor, vWF)减少和血小板纤维蛋白原增加,使得血小板与内皮细胞的黏附性减少,血小板聚集性增大,从而促进血栓形成,加速CHD进展。

心主脉,脉为血之府,是容纳和运输血液的通道。《素问·六节藏象论篇》提示:“心者,其充在血脉。”心阴与心阳协调,脉道通利,则血运流畅;脉道壅滞,则血液无法输送至全身。此现象与血管病理变化在机制方面具有一定的相似性,而体内铜稳态失衡是促血管内皮损伤的重要因素。研究表明^[47],当体内铜浓度升高时,铜可直接作用于血管内皮或通过脂蛋白代谢,将超氧化物和过氧化氢转化为高度有害的羟自由基,从而损害内皮细胞,加速CHD进展。血管内皮激活的特征是细胞黏附分子和促炎趋化因子上调。铜通过附着在血浆蛋白(如铜蓝蛋白、反式铜蛋白、白蛋白和其他血浆蛋白)上进入血液循环后被输送至心脏^[48]。Cu(II)影响生长因子和细胞膜受体之间的相互作用。当Cu(II)进入细胞膜后,金属还原酶将其还原为Cu(I),Cu(I)控制细胞质中众多细胞器的氧化还原平衡,并通过改变磷酸酶的结构直接调节激酶活性,从而改变质膜中生长因子受体的激活状态,铜离子发生还原并生成羟基自由基引发与DNA和脂质的反应,相应地损害内皮细胞,并诱导心血管系统中的DNA损伤和脂质过氧化^[49]。当体内铜浓度降低,可能通过降低SDO1水平导致NO水平下降^[50],进而血管内皮功能受损,无法产生血管舒张所需的足够量的生物活性物质,故血管舒张性减小,同时加重氧化应激。以上两种情况均可促进CHD进展。

5 中医药干预铜死亡诱导CHD的研究进展

铜死亡是多种疾病的重要机制,可被单味药及其活性成分等疗法干预,提示调控铜死亡可能是防治CHD的潜在方式。CHD的西医病理基础为AS,

其对应中医基础理论为心主血脉异常,而中医药对铜死亡诱导 CHD 具有干预作用,主要体现在养心血和通心脉两个方面。

5.1 养心血

从中医学角度看,阴虚为血虚之渐,阴虚则其滋润、濡养功能减弱,使心脏缺血、缺氧而疼痛痉挛,诱发 CHD 加重。从西医角度看,心肌缺血、缺氧诱发的能量障碍可与血栓栓塞互为因果关系。当心肌能量障碍收缩无力时,心房向心室排血受阻,导致左心房内压升高,血流速度减慢,形成涡流,容易引起血栓形成;当血栓随血液流动堵塞冠状动脉时,又会影响心脏的血液灌注量,导致心脏的供氧减少,出现能量障碍。因此,可从活化血小板角度来观察中药干预情况。丹参注射液主要成分是从中药材丹参的根茎中提取的棕色至棕红色水溶性酚酸类物质,具有一定的抗凝和溶栓作用^[51]。研究发现,酚酸类物质因其羟基和羧基,具备螯合铜的能力,产生谷胱甘肽、抗坏血酸、酚类、类黄酮、生育酚和类胡萝卜素等抗氧化剂,阻止线粒体释放细胞色素 C 氧化酶,保护植物免受 ROS 的影响,维持细胞氧化还原的状态^[52],减轻 CHD 发展。研究发现,三七提取物三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)具有抑制血小板聚集的功能,其机制为 PNS 抑制 NF- κ B 信号通路并抑制促炎因子的表达^[53]。体内铜浓度过高时,可通过产生 ROS 和激活 NF- κ B 通路导致炎症反应;KOJOK 等^[54]发现血小板中的 NF- κ B 具有非基因组诱导血小板活性,导致血小板聚集,血栓增多;故 PNS 可通过干预铜死亡引起的血小板 NF- κ B 信号通路降低促炎因子的表达,维持血管和血细胞的促生存状态,减少 AS 血栓形成。

5.2 通心脉

CHD 临床上最常见的病理产物是冠状动脉血管脂质沉积,当体内血脂过高形成 AS 后,冠状动脉内血流量减少,管腔狭窄,可加重 CHD。黄酮类化合物具有降脂作用,其主要从黄芩、葛根、银杏叶等中草药中提取^[55]。黄酮类化合物可通过降低低密度脂蛋白上的铜结合位点,来阻止其氧化低密度脂蛋白,且其 B 环上的两个相邻羟基(邻苯二酚)具有优越的抗氧化作用^[56]。当体内铜离子浓度降低时,可将 apoB 中的特定氨基酸残基(即 apoB-100 上的含组氨酸位点)结合,引发低密度脂蛋白分子核心中不饱和脂肪酸基链的氧化,产生丙二醛(malondialdehyde,

MDA)等醛氧化物^[57]。当氧化修饰后的低密度脂蛋白过量时,其携带的胆固醇便积存在动脉壁上,日久易引起动脉硬化。当胆固醇水平降低时,血脂随之降低,冠脉管腔增大,血流相对增加,从而缓解 CHD 发展。MAJEWSKI 等^[58]学者通过对雄性 Wistar 大鼠长期补充铜及白藜芦醇(resveratrol, RSA)发现,当大鼠体内铜浓度上升时,摄入 RSA 可减少血管收缩。RSA 是从虎杖、葡萄等植物中分离提取出来的一种抗氧化剂,能抗组织纤维化,从而抑制和减轻 CHD 的发生与发展^[59]。徐磊^[60]通过网络药理学发现, RSA 可以调节包括 FDX1 在内的 15 个铜死亡靶点,通过 mRNA 降低 FDX1(铜死亡上游调节因子)表达,阻止铜死亡的发生,从而延缓 CHD 进程。

6 结论与展望

心主血脉功能失常本质是心之气血阴阳失调从而致瘀血等实邪痹阻心脉,故治疗可从血、脉两方面入手,致力恢复心主血脉功能。结合目前已有的 CHD 防治基础,铜死亡逐渐成为一种新兴的治疗方式,可通过分子伴侣、离子载体等方式抑制 CHD 发生发展。中医治疗具有简、效、便、廉等特点,结合现代临床药理研究,中药提取物可通过抑制血小板活化、降低血小板黏附能力、去除血管壁脂质沉积、扩张冠状动脉两方面干预铜死亡。目前,国内关于铜死亡研究处于发展阶段,数据尚不充分。通过对近几年国内外报道的具有调控铜死亡的中医药及其药理作用进行观察,发现仍存在一些问题:(1)目前中药多为有效成分提取物,单味药、复方、中药制剂相关研究较少;(2)现铜死亡主要途径和氧化应激相关,是否还存在其他途径经铜导致细胞死亡有待进一步考证;(3)研究发现,中药可干预疾病中的铜死亡机制,鲜有中药直接干预铜死亡模型研究,而中药干预铜死亡是否为疾病治疗的中心环节还有待进一步研究;(4)目前机制研究主要停留在表层,导致中医药干预的靶点不够明确,尽管已知铜死亡与某些关键蛋白及代谢途径存在关联,然而这些通路在中医药干预下的具体变化以及相互作用关系仍需进一步深入阐明;(5)关于中医药如何调节铜离子代谢以及相关酶活性的研究尚显不足,目前并不清楚中医药是通过直接影响铜离子的摄取与排出,还是通过调节参与铜死亡的酶来发挥其作用。

在今后研究中,可以从基因、肠道菌群等方面探讨铜死亡机制,进行进一步验证,以期阐明中医药干预铜死亡的有效药物、成分、作用靶点及相关信号通路。此外,铜死亡参与众多疾病的病理生理过程,而临床未见相关靶向药物,提示铜死亡作为临床新药包括中药研发的新思路前景广阔,可为疾病防治提供新方法和新依据。

参考文献

- [1] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics –2022 update: A report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153–e639.
- [2] KAHLSON M A, DIXON S J. Copper-induced cell death[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1231–1232.
- [3] CHEN L Y, MIN J X, WANG F D. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7: 378.
- [4] WANG X X, WU L H, JI H C, et al. A novel cuproptosis-related prognostic signature and potential value in HCC immunotherapy[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2022, 9: 1001788.
- [5] ZHAO J N, GUO S C, SCHRODI S J, et al. Cuproptosis and cuproptosis-related genes in rheumatoid arthritis: Implication, prospects, and perspectives[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 930278.
- [6] LI D L, GAO Z H, LI Q, et al. Cuproptosis—a potential target for the treatment of osteoporosis[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1135181.
- [7] WANG D, TIAN Z Y, ZHANG P, et al. The molecular mechanisms of cuproptosis and its relevance to cardiovascular disease[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapie*, 2023, 163: 114830.
- [8] CHEN X Y, CAI Q, LIANG R K, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(2): 105.
- [9] 毕伟博, 姜旻. 论阴阳藏象学说的基本思想方法[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(10): 5777–5781.
- [10] 王丽丹, 李文杰. 心主血脉理论考析[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(6): 1173–1176.
- [11] 陈岩岩. 从“心主血脉”思想探讨益气通阳逐瘀生新法组方促心肌缺血再灌注大鼠血管新生机理[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [12] 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.
- [13] ZHAO G, SUN H J, ZHANG T, et al. Copper induce zebrafish retinal developmental defects via triggering stresses and apoptosis[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2020, 18(1): 45.
- [14] LIAO J Z, YANG F, TANG Z X, et al. Inhibition of Caspase-1-dependent pyroptosis attenuates copper-induced apoptosis in chicken hepatocytes[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 174: 110–119.
- [15] TAO X Q, WAN X L, WU D, et al. A tandem activation of NLRP3 inflammasome induced by copper oxide nanoparticles and dissolved copper ion in J774A.1 macrophage[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 411: 125134.
- [16] 张雅浏, 敖经盛, 张晓东. 铜死亡机制及其在动脉硬化中的研究进展[J/OL]. *中国动脉硬化杂志*, 1–14[2024-09-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.R.20240902.1606.002.html>.
- [17] BOŽIĆ CVIJAN B, KORAC JAČIĆ J, BAJČETIĆ M. The impact of copper ions on the activity of antibiotic drugs [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5133.
- [18] JOMOVA K, MAKOVA M, ALOMAR S Y, et al. Essential metals in health and disease[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2022, 367: 110173.
- [19] SRINIVAS U S, TAN B W Q, VELLAYAPPAN B A, et al. ROS and the DNA damage response in cancer[J]. *Redox Biology*, 2019, 25: 101084.
- [20] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94(3): 909–950.
- [21] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 5080843.
- [22] KONARIKOVA K, FRIVALDSKA J, GBELCOVA H, et al. Schiff base Cu (II) complexes as inhibitors of proteasome in human cancer cells[J]. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2019, 120(9): 646–649.
- [23] SHEN J L, WANG L H, BI J B. Bioinformatics analysis and experimental validation of cuproptosis-related lncRNA LINC02154 in clear cell renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 160.
- [24] DREISHPOON M B, BICK N R, PETROVA B, et al. FDX1 regulates cellular protein lipoylation through direct binding to LIAS[J]. *BioRxiv*, 2023: 2023.02.03.526472.
- [25] CHEN X, DOU Q P, LIU J B, et al. Targeting ubiquitin-proteasome system with copper complexes for cancer therapy[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 649151.
- [26] FORD E S. Serum copper concentration and coronary heart disease among US adults[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2000, 151(12): 1182–1188.
- [27] KOK F J, VAN DUIJN C M, HOFMAN A, et al. Serum copper and zinc and the risk of death from cancer and cardiovascular disease[J]. *American Journal of Epidemiology*, 1988, 128(2): 352–359.
- [28] KOKSAL C, ERCAN M, BOZKURT A K, et al. Abdominal aortic aneurysm or aortic occlusive disease: Role of trace element imbalance[J]. *Angiology*, 2007, 58(2): 191–195.
- [29] ESCOBAR-DIAZ M C, PÉREZ-CRUZ M, ARRÁEZ M, et al. Brain oxygen perfusion and oxidative stress biomarkers in fetuses with congenital heart disease—a retrospective, case-control

- pilot study[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 299.
- [30] BÜGEL S, HARPER A, ROCK E, et al. Effect of copper supplementation on indices of copper status and certain CVD risk markers in young healthy women[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2005, 94(2): 231–236.
- [31] LAMB D J, AVADES T Y, FERNS G A. Biphasic modulation of atherosclerosis induced by graded dietary copper supplementation in the cholesterol-fed rabbit[J]. *International Journal of Experimental Pathology*, 2001, 82(5): 287–294.
- [32] WANG N, XU X W, LI H L, et al. Atherosclerotic lesion-specific copper delivery suppresses atherosclerosis in high-cholesterol-fed rabbits[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2021, 246(24): 2671–2678.
- [33] DIAF M, KHALED M B. Associations between dietary antioxidant intake and markers of atherosclerosis in middle-aged women from north-western Algeria[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2018, 5: 29.
- [34] LIU H, GUO H R, JIAN Z J, et al. Copper induces oxidative stress and apoptosis in the mouse liver[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020: 1359164.
- [35] BATTY M, BENNETT M R, YU E. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3843.
- [36] SCHUSCHKE D A, SAARI J T, MILLER F N. Leukocyte-endothelial adhesion is impaired in the cremaster muscle microcirculation of the copper-deficient rat[J]. *Immunology Letters*, 2001, 76(2): 139–144.
- [37] WEI H, ZHANG W J, MCMILLEN T S, 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.
- [38] GUPTA G, CAPPELLINI F, FARCAL L, et al. Copper oxide nanoparticles trigger macrophage cell death with misfolding of Cu/Zn superoxide dismutase 1 (SOD1)[J]. *Particle and Fibre Toxicology*, 2022, 19(1): 33.
- [39] LIAO J Z, HU Z Y, LI Q W, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to copper-induced pyroptosis via regulating the IRE1 α -XBP1 pathway in pig jejunal epithelial cells[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(4): 1293–1303.
- [40] XU Y J, ZHENG L, HU Y W, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 476: 28–37.
- [41] XU X D, CHEN J X, ZHU L, et al. The emerging role of pyroptosis-related inflammasome pathway in atherosclerosis[J]. *Molecular Medicine*, 2022, 28(1): 160.
- [42] WANG W C, LU Z C, WANG M Y, et al. The cuproptosis-related signature associated with the tumor environment and prognosis of patients with glioma[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 998236.
- [43] 高雅, 安宏, 徐世杰. “君主之官”与“中正之官”新解[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(36): 129–131, 143.
- [44] 周曼丽, 周霞辉, 张宜帆, 等. 基于“心主血脉”理论探讨冠心病血瘀证形成机制[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(2): 105–107.
- [45] 王臻. 益气活血法改善心源性营养不良大鼠心肌能量代谢及中医证候研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [46] LOMINADZE D G, SAARI J T, MILLER F N, et al. Platelet aggregation and adhesion during dietary copper deficiency in rats[J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 1996, 75(4): 630–634.
- [47] XIAO Y, SONG X, WANG T, et al. Copper preserves vasculature structure and function by protecting endothelial cells from apoptosis in ischemic myocardium[J]. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2021, 14(6): 1146–1155.
- [48] 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.
- [49] CHEN X Y, CAI Q, LIANG R K, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(2): 105.
- [50] FUKAI T, USHIO-FUKAI M. Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2011, 15(6): 1583–1606.
- [51] 胡蕊蕊, 付慧, 韩晓燕, 等. 丹参“药对”及制剂对心血管保护的药理作用与临床研究进展[J]. *中医药学报*, 2023, 51(5): 106–110.
- [52] STREJCKOVA A, DVORAK M, KLEJDUS B, et al. The strong reaction of simple phenolic acids during oxidative stress caused by nickel, cadmium and copper in the microalga *Scenedesmus quadricauda*[J]. *New Biotechnology*, 2019, 48: 66–75.
- [53] ZHAO Y, ZHENG J L, YU Y M, et al. Panax notoginseng saponins regulate macrophage polarization under hyperglycemic condition via NF- κ B signaling pathway[J]. *BioMed Research International*, 2018, 2018: 9239354.
- [54] KOJOK K, EL-KADIRY A E H, MERHI Y. Role of NF- κ B in platelet function[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(17): 4185.
- [55] 陈少影, 李晶晶, 兰卫. 常用中药有效成分降脂作用研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 241–253.
- [56] WANG W, ZHANG X L, LIU Q L, et al. Study on extraction and antioxidant activity of flavonoids from *Hemerocallis fulva* (daylily) leaves[J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2916.
- [57] DIANITA R, JANTAN I. Inhibition of human platelet aggregation and low-density lipoprotein oxidation by *Premna foetida* extract and its major compounds[J]. *Molecules*, 2019, 24(8): 1469.
- [58] MAJEWSKI M, OGNIK K, JU?KIEWICZ J. The interaction between resveratrol and two forms of copper as carbonate and nanoparticles on antioxidant mechanisms and vascular function in Wistar rats[J]. *Pharmacological Reports*, 2019, 71(5): 862–869.
- [59] YANG H, LIU Z D, HU X K, et al. Protective effect of Panax notoginseng saponins on apolipoprotein-E-deficient atherosclerosis-prone mice[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2022, 28(8): 671–677.
- [60] 徐磊. 白藜芦醇抗动脉粥样硬化机制研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(6): 566–568.