

综述

铜蓝蛋白在脂质代谢稳态调控中作用的研究进展

江全鑫, 陈素贞^{*}, 刘军力[#]

上海交通大学医学院附属第六人民医院糖尿病研究所, 上海 200233

[摘要] 血浆铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, Cp) 是肝脏分泌的重要蛋白质, 在人体的铜离子分布和运输中扮演关键角色, 并在维持铜离子稳态方面起重要作用。此外, Cp 还是一种亚铁氧化酶, 参与人体内铁离子的代谢。研究表明, Cp 与糖尿病和心血管疾病等代谢相关疾病有密切关系。近来研究发现, Cp 也参与脂质代谢的调控过程。脂质代谢平衡涉及体内脂质合成、脂肪水解、脂肪酸氧化、脂质运输和吸收等过程。脂质代谢紊乱会导致人体代谢紊乱和心血管并发症的发生。Cp 通过多种方式调控脂质代谢。一方面, 它通过亚铁氧化酶活性参与调节氧化应激, 即在铁代谢和氧化还原反应中发挥作用。另一方面, 它通过铜及含铜的代谢酶参与胆固醇、脂蛋白和脂肪酸等物质代谢过程的调控。因此, Cp 通过影响铜或铁依赖性酶和相关通路在铜和铁的稳态中发挥作用进而调控脂质代谢。尽管已经发现 Cp 与脂质代谢密切相关现象, 但仍需要进一步研究 Cp 进行脂质代谢调控的确切机制。该综述总结了 Cp 在脂质代谢中的作用及其研究进展, 以期对脂质代谢紊乱相关疾病的研究和治疗提供新的思路。

[关键词] 铜蓝蛋白; 铜稳态; 铁稳态; 脂质代谢; 代谢性疾病

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.01.014 **[中图分类号]** R589.2 **[文献标志码]** A

Research progress in ceruloplasmin regulation of lipid metabolism homeostasis

JIANG Quanxin, CHEN Suzhen^{*}, LIU Junli[#]

Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

[Abstract] Ceruloplasmin (Cp) is a crucial protein secreted by the liver and plays a vital role in regulating the distribution and transport of copper throughout the body, thereby maintaining copper homeostasis. Additionally, Cp functions as a significant enzyme known as ferroxidase, which is involved in iron metabolism within the body. Numerous studies have suggested a close relationship between Cp and metabolic disorders, such as diabetes and cardiovascular diseases. Recent research has also shed light on the involvement of Cp in the regulation of lipid metabolism. The various activities associated with lipid metabolism, including lipid synthesis, adipose hydrolysis, fatty acid oxidation, lipid transport, and absorption, collectively contribute to maintaining lipid homeostasis. Dysregulation of lipid metabolism can lead to metabolic disorders and cardiovascular complications. Cp regulates lipid metabolism through two main mechanisms. Firstly, Cp participates in the regulation of oxidative stress by modulating iron metabolism through its ferroxidase activity and involvement in redox reaction. Secondly, copper along with copper-dependent enzymes directly participates in the processes such as cholesterol metabolism, lipoprotein metabolism, and fatty acid synthesis. As a result, the role of Cp in maintaining the homeostasis of copper and iron allows it to regulate lipid metabolism by influencing copper or iron-dependent enzymes and related pathways. Although the correlation between Cp and lipid metabolism has been identified, an in-depth exploration of the precise mechanisms by which Cp governs lipid metabolism is warranted. This article provides an overview of the role of Cp in lipid metabolism and highlights the progress in related research, with the aim of providing new insights for the development and treatment of disorders related to lipid metabolism.

[Key words] ceruloplasmin; copper homeostasis; iron homeostasis; lipid metabolism; metabolic disease

体内脂质的合成、水解、氧化以及运输和吸收等过程共同维持着脂质代谢的稳态平衡。糖脂、磷脂和胆固醇是构成生物膜的重要组成部分。此外, 脂质还

是各种生物活性分子的前体物质, 如脂肪酸可用于合成能量丰富的三酰甘油 (triacylglycerol, TAG) 和信号分子 (如前列腺素), 胆固醇则是类固醇激素和胆

[基金项目] 国家自然科学基金 (81770797); 上海交通大学医学院“双百人”项目 (20220009)。

[作者简介] 江全鑫 (1997—), 男, 硕士生; 电子信箱: 1062498843@qq.com。

[通信作者] 刘军力, 电子信箱: liujunli@sjtu.edu.cn。陈素贞, 电子信箱: cszdream@163.com。^{*}为共同通信作者。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81770797); “Two-hundred Talents” Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (20220009)。

[Corresponding Author] LIU Junli, E-mail: liujunli@sjtu.edu.cn. CHEN Suzhen, E-mail: cszdream@163.com. [#]Co-corresponding authors.



汁酸的前体。但脂质的过度积累对细胞及机体会产生潜在的毒性作用,因此机体必须严格控制脂质水平^[1]。为了维持正常的脂质代谢,机体需要保持适当的铜离子水平。铜蓝蛋白(ceruloplasmin, Cp)作为铜离子的运载蛋白,对铜的代谢和利用起着重要作用。Cp是一种重要的肝脏分泌蛋白,能够携带血浆中95%的铜,调节铜的全身分布和运输,在铜稳态调节中扮演重要角色^[2]。此外,Cp还具有亚铁氧化酶的活性,对体内的铁代谢也有重要作用^[3]。近年来,有关铁死亡的研究发现引起人们对细胞内铁代谢平衡的重视,这也使得Cp作为亚铁氧化酶的功能受到了更多关注。Cp还参与氧化应激调节,通过改变所结合的铜离子的价态来拮抗血液或其他组织中的氧化环境,同时也可因为结构被破坏而释放铜离子促进氧化应激^[4]。因此,了解Cp在脂质代谢中的作用机

制对预防和治疗相关疾病具有重要意义。本文就Cp的结构、合成、分布、生理功能以及与脂质代谢相关的研究进展等方面进行综述。

1 Cp的结构、合成与分布

Cp于1948年首次被分离和纯化^[5],是一种非常重要的肝分泌蛋白。由于其含有铜元素而被赋予蓝色的外观,故又被称为“蓝月光蛋白”。1997年,Cp的晶体结构被揭示,其由1 046个氨基酸组成的多肽链构成,空间结构中存在6个铜离子,这些铜离子分布在6个结构域中(图1);每对相邻的结构域形成一个大的结构单元,大约含有340个氨基酸残基,并形成三铜催化中心,即所谓的三核簇^[6-7]。

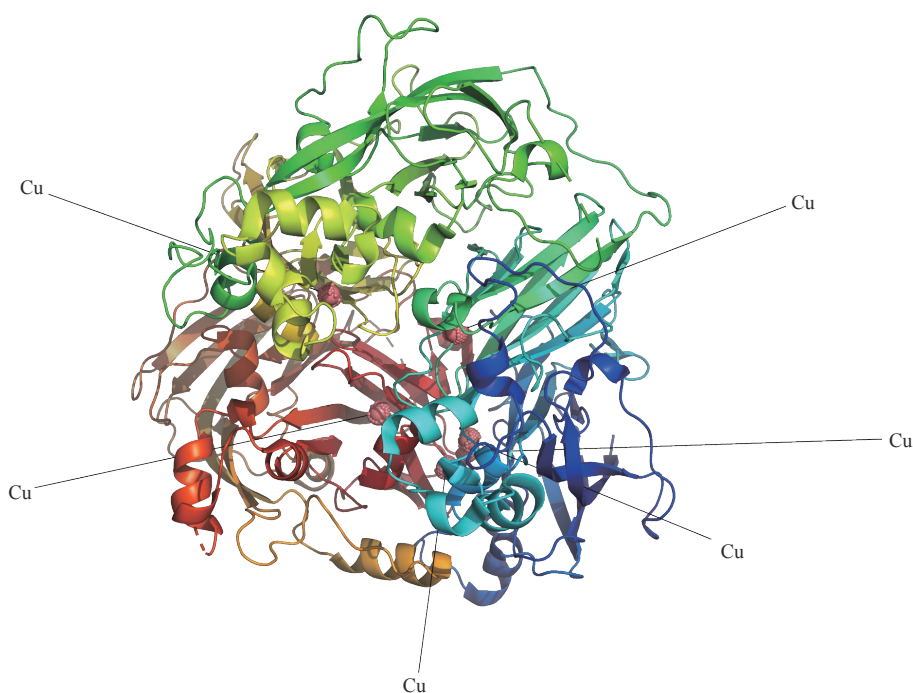


图1 Cp的晶体结构

Fig 1 Crystal structure of Cp

消化系统是铜离子进入人体的门户,铜离子主要在十二指肠近端被吸收。食物中的一价铜离子通过铜转运蛋白(copper transporter 1, Ctr1)进入肠上皮细胞^[8],并通过P型铜转运ATP酶A(ATP-dependent copper transporter 7A, ATP7A)从肠上皮细胞进入到血液中^[9]。铜与血液中的白蛋白结合,通过门静脉输送到肝脏,然后通过Ctr1进入肝细胞。肝脏是机体的铜离子库,同时也是维持铜稳态的关键器官。肝脏

合成和分泌Cp,但肝脏缺乏铜离子时,Cp的浓度和活性会显著降低^[5]。在肝细胞中,抗氧化蛋白1(antioxidant 1, Atox1)作为铜的分子伴侣,将铜离子导向跨高尔基体网络(trans-Golgi network, TGN)中的ATP7B酶,使铜离子结合到Cp上,并进入血液循环^[10]。当载有铜离子的Cp与受体(Ctr1和其他未知受体)在靶细胞表面相互作用时,铜离子被靶细胞吸收和利用^[11]。Cp通过结合和释放铜离子来调控体

内铜离子的分布。由于Cp存在于血浆中且容易获得和检测,因此可以将其作为评估体内铜稳态的生物标志物。通过检测Cp的酶活性以及蛋白含量的比率,可以评估体内铜离子的状态^[12]。

2 Cp的生理功能

如前所述,Cp能够有效地运载铜离子和调控体内铜离子的分布。此外,Cp含有亚铁氧化酶活性^[13],在调控铁元素的代谢稳态方面扮演着重要的角色。铁泵蛋白(ferroportin, FPN)是目前哺乳动物中唯一已知的促铁外排的膜蛋白,且FPN仅转运二价铁离子。Cp和FPN组成细胞内铁的主要输出途径,可以促进铁从组织中释放,负责细胞内二价铁离子水平的生理调节^[14]。二价铁离子通过FPN进入血液,并被Cp氧化为三价铁离子,其与转铁蛋白(transferrin, TF)结合后分布在血液中。在没有Cp的情况下,FPN会被快速降解。此外,Cp还可以抵御亚铁离子产生的自由基。Cp基因突变引起的遗传性铜蓝蛋白缺乏症(aceruloplasminemia)会导致亚铁离子在视网膜、肝脏、胰腺和大脑等组织或器官中累积,继而刺激脂质过氧化和芬顿反应(Fenton reaction),导致亚铁离子依赖性羟基自由基的形成,从而造成细胞的损伤与死亡^[15-16]。这种细胞死亡方式被称为铁死亡(ferroptosis),于2012年由DIXON等^[17]提出。虽然Cp有一定的抗氧化能力,可以拮抗血液或其他组织中高氧化环境的影响。但在特殊条件下,强氧化环境可以破坏Cp的结构,导致铜离子被释放而成为促氧化剂,诱导自由基生成或低密度脂蛋白氧化,从而对组织造成损伤^[18]。作为一种急性期蛋白,血浆Cp的浓度在外伤、组织损伤、感染或炎症等情况下会升高^[12]。雌激素和孕激素状态也可刺激Cp的分泌增加^[19]。此外,有些药物如抗癫痫药丙戊酸也会提高血浆Cp的水平^[5]。Cp与炎症之间有着密切联系,可能通过抗氧化的能力在调节炎症反应中发挥作用^[13],但具体机制尚无明确的定论。综上,Cp在体内具有调节离子代谢和氧化应激的作用。

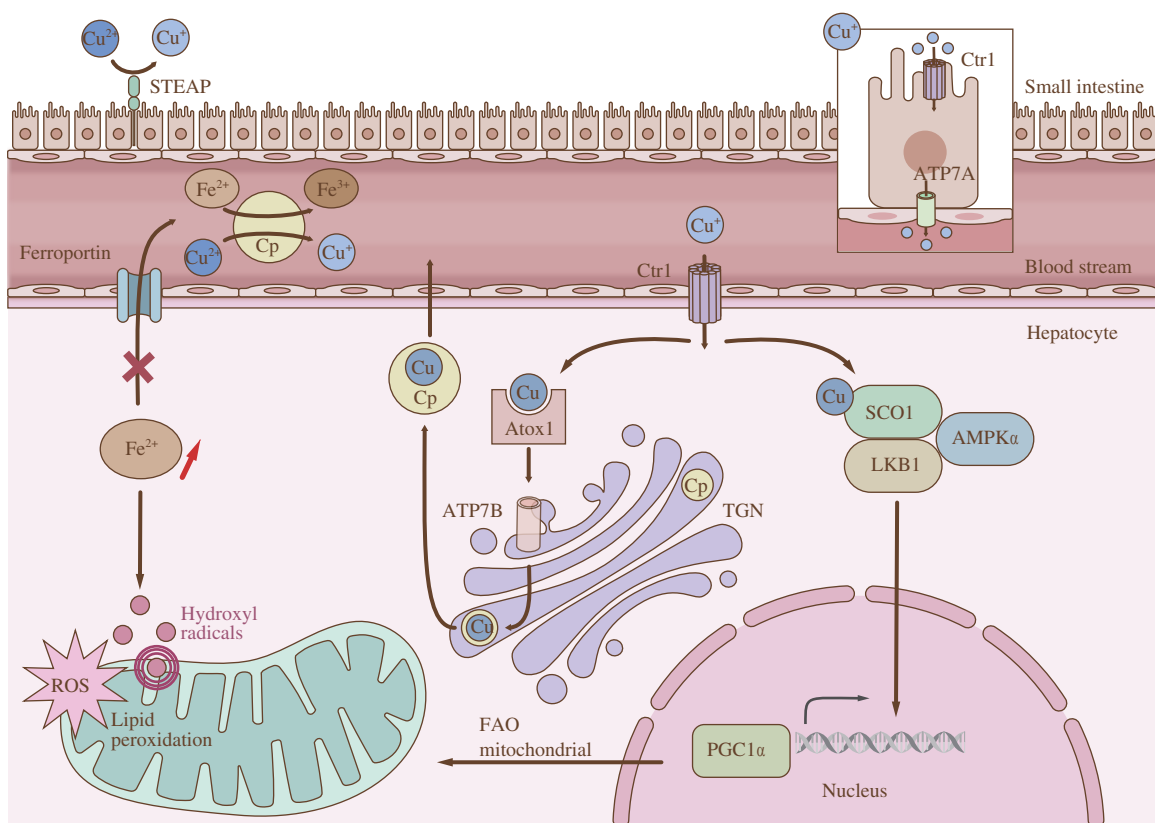
3 Cp与脂质代谢

脂质是一类具有亲水和疏水区域的两亲性分子,包括游离脂肪酸、胆固醇、胆固醇酯和磷脂等,是细

胞膜或脂蛋白的重要组成部分。在小肠中,食物中的TAG被吸收,并在肠黏膜细胞内水解成脂肪酸和甘油,然后通过门静脉进入血液循环。而长链脂肪酸、单酰甘油、胆固醇和溶血磷脂等进入肠黏膜细胞后,长链脂肪酸会在肠黏膜细胞内重新合成TAG,并与磷脂、胆固醇和蛋白质结合形成乳糜微粒,然后进入血液循环^[20]。肝细胞、脂肪细胞和小肠细胞是合成TAG的重要场所。肝细胞和脂肪细胞通过二酰甘油途径合成TAG,尤其是肝细胞合成TAG的能力最强。然而,肝细胞不能储存TAG,因此需要将其包装成极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)运输到肝外组织进行储存或利用。如果合成的TAG不能及时转运,就会导致脂肪肝^[21-22]。脂肪细胞合成TAG主要由葡萄糖代谢提供所需的甘油及脂肪酸^[23]。脂肪细胞通过激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL)将TAG水解为脂肪酸及甘油,供给其他组织进行氧化代谢。在氧气供应充足的条件下,脂肪酸主要在线粒体中通过 β 氧化代谢^[24-25]。肝脏具有一定的脂质缓冲能力,能够储存来自膳食和脂肪组织产生的过量游离脂肪酸,从而在一定程度上防止脂毒性。这种抗脂毒性机制涉及增加脂肪酸的 β 氧化以及将脂肪酸重新酯化为TAG储存于肝脏中^[24]。脂质代谢是一种重要的生物学过程,脂质代谢失调与多种疾病有关,包括非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、动脉粥样硬化、癌症等^[26]。Cp在不同细胞中对脂质代谢起着不同的作用。肝脏中过量分泌Cp可降低肝脏铜离子的含量,从而加速脂质合成、减少脂质分解并改变脂质的氧化状态。在脂肪组织中,Cp能满足其对铜的需要而促进脂质分解。在其他细胞中,Cp可以通过影响铜和铁的稳态来参与脂质氧化的过程(图2)。

3.1 Cp调节脂质合成

体内TAG过多,是肥胖、NAFLD、动脉粥样硬化和2型糖尿病等疾病发生发展的重要原因。Cp与代谢性疾病存在着密切关系。临床研究表明,代谢综合征患者的Cp浓度显著高于无代谢综合征人群 $[(325\pm 141)\text{ mg/L vs } (278\pm 93)\text{ mg/L}, P<0.01]$ 。Cp的浓度也随着葡萄糖耐量的减退而增加^[27]。ENGSTRÖM等^[28]的队列研究发现Cp的血浆水平与男性人群中糖尿病和胰岛素抵抗的患病率呈正相关,



Note: STEAP—six-transmembrane epithelial antigen of prostate; Cp—ceruloplasmin; Ctr1—copper transporter 1; ATP7A—ATP-dependent copper transporter 7A; Atox1—antioxidant 1; SCO1—synthesis of cytochrome C oxidase 1; AMPK α —AMP-activated protein kinase- α ; LKB1—liver kinase B1; ATP7B—ATP-dependent copper transporter 7B; TGN—trans-Golgi network; ROS—reactive oxygen species; FAO—fatty acid oxidation; PGC1 α —peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α .

图2 肝脏中Cp调控脂质代谢示意图

Fig 2 Schematic diagram of Cp regulation of lipid metabolism in the liver

且与心肌梗死和卒中的发生率呈正相关。

由于Cp能携带肝脏的铜分布到机体的不同组织中,因此其在血中的水平升高可相应地引起肝脏中铜分布的不足。我们课题组之前的研究^[29]发现,NAFLD患者血清中Cp水平上调导致肝细胞内的铜离子输出增多,从而引起肝脏铜含量降低。肝脏中铜含量的变化会引发一些疾病,如门克斯病(Menkes disease);该疾病是由ATP7A基因突变引起,会导致不同组织中铜的缺乏^[30]。此外,AIGNER等^[31]的研究表明,NAFLD患者的肝脏铜浓度明显低于健康人群。HEFFERN等^[32]使用Copper-Caged Luciferin-1(一种生物发光报告基因)进行体内组织特异性铜成像,监测活体动物体内的铜水平;他们也发现,在饮食诱导的NAFLD小鼠模型中,肝脏铜离子水平显著降低。TANG等^[33]的研究表明,膳食铜离子缺乏会导致肝脂肪酸合成酶基因转录速度加快,从而提高肝脂质合成速度。核转录因子甾醇调节元件结合蛋白-1(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1)

是脂肪酸合成的重要转录因子。在铜离子不足的情况下,成熟的SREBP-1会迁移到细胞核,从而促进脂肪酸从头合成的关键酶基因的转录。

3.2 Cp调节脂质分解

我们课题组之前的研究^[29]表明,Cp在调节肝脏TAG代谢中起到重要作用,并通过影响AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK)信号通路发挥作用。AMPK是一种能量开关蛋白,调控细胞能量利用过程,包括脂质和葡萄糖代谢等。AMPK可激活过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC1 α),并通过与过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)或雌激素相关受体的相互作用,增加线粒体合成和促进脂肪酸的氧化。因此激活的AMPK可作为NAFLD的治疗靶点之一,通过活化AMPK在肝脏中发挥降

脂作用^[34-37]。临床研究^[38]发现,一种AMPK激活剂PXL770在口服给药后12周,可平均减少14.7%的肝脏脂肪含量。此外,我们课题组的研究^[29]还发现,抑制肝细胞中Cp的分泌可恢复肝脏铜含量至正常水平,并促进AMPK与细胞色素C氧化酶装配蛋白(synthesis of cytochrome C oxidase 1, SCO1)之间的相互作用,形成SCO1-LKB1-AMPK复合物,进而促进线粒体合成和脂肪酸氧化代谢。以上研究提示Cp与肝脏铜稳态密切相关,并且Cp可能是治疗NAFLD的潜在靶点。然而,关于Cp作为治疗NAFLD靶点的安全性及有效性仍需进一步验证。

除了通过调控AMPK信号通路影响脂肪酸的氧化外,Cp也可通过调控细胞内铜含量来调控细胞的TAG水解。脂肪细胞的细胞膜上结合着丰富的铜依赖性酶,如氨基脲敏感胺氧化酶(semicarbazide sensitive amine oxidase, SSAO),因此脂肪细胞对铜离子表现出更高的需求,需要更多的Cp来递送铜以满足其代谢需求。据YANG等^[38]的研究,3T3-L1脂肪细胞中SSAO不足会导致葡萄糖利用减少和脂质运输增加,因此含铜的SSAO是脂肪细胞能量利用过程的调节剂。相关的动物实验研究^[39]表明,小鼠中SSAO的下调会导致轻度肥胖。此外,KRISHNAMOORTHY等^[40]的研究指出,在TAG水解过程中,铜扮演着内源性调节器的角色,通过调控磷酸二酯酶3B(phosphodiesterase 3B, PDE3B)对cAMP的降解活性,来调节cAMP依赖的脂解作用,从而维持体脂量和能量储存的平衡。RAIA等^[41]研究发现,在全身Cp敲除小鼠中,性腺周围脂肪组织和皮下脂肪组织均有脂肪累积,而注射外源性Cp可以明显减少这2个部位脂肪组织的脂肪累积。MANNELLA等^[42]在此基础上发现Cp敲除小鼠肝脏的脂质累积主要与 ω -3脂肪酸水平升高有关。这些研究结果表明,Cp对脂肪细胞能量代谢的调节作用可能涉及铜依赖性酶SSAO和cAMP依赖的脂肪分解作用,但具体的分子机制还待深入研究。

上述研究表明铜结合蛋白Cp或铜离子浓度均与脂质代谢之间存在密切联系,Cp通过改变铜稳态而在脂质代谢平衡中发挥必不可少的作用。

3.3 Cp调节脂质过氧化

3.3.1 通过铁元素参与脂质过氧化 Cp在铁稳态中起着重要作用。Cp含有亚铁氧化酶活性,可有效抑

制亚铁离子累积导致的脂质过氧化反应和羟基自由基的形成^[43-44]。CORRADINI等^[45]评估NAFLD患者中与铁相关基因变异与肝病严重程度的关系,结果发现Cp是突变频率最多的基因,且与肝铁储存增加及更严重的肝纤维化密切相关。THEPSUWAN等^[46]的研究表明内质网相关降解通过调节肝细胞内质网中Cp的成熟和转运来调节全身铁稳态。SHANG等^[14]发现,在HepG2和Hep3B肝癌细胞系中,Cp能抑制细胞的铁死亡。但是,过表达Cp不能改变FPN敲低细胞中铁的累积和脂质的过氧化水平。因此,Cp抑制铁死亡的机制依赖于FPN。此外,PATEL等^[47]观察到全身Cp敲除小鼠的嗅球和颈部脊髓的脂质过氧化水平显著升高,但是其他部位的神经系统并未发现明显的脂质过氧化;这可能由于中枢神经系统不同区域的铁依赖性脂质过氧化敏感性和抗氧化潜力各不相同。

3.3.2 通过铜元素参与脂质过氧化 肝豆状核变性是一种常染色体隐性遗传疾病,其特点是铜在体内的蓄积和中毒。该疾病由ATP7B酶的突变引起,该酶参与排泄过量铜的过程^[48]。肝豆状核变性患者肝脏中铜的大量积累表明ATP7B对于从肝脏排泄铜是不可避免的。铜的胆汁排泄是维持生理铜平衡的主要过程,其速率随着肝细胞中铜浓度的升高而增加。作为调节全身铜稳态的中枢器官,肝脏是最早和最常见的因铜毒性积累受到损伤的器官。肝豆状核变性患者的肝脏铜离子浓度通常增加约5倍,病程早期即可检测到肝细胞线粒体完整性和功能损伤,肝脏能量代谢受损和胆固醇生物合成相关基因的下调,上述过程进而导致肝脏脂肪变性、慢性肝细胞损伤^[48]。肝豆状核变性患者和动物模型都表现出线粒体脂质过氧化增加。在线粒体磷脂中,心磷脂是一种铜敏感靶标,可因铜产生的自由基积累而改变其组成或酰化状态导致线粒体功能障碍^[49]。此外,研究^[50]表明,Cp是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化的有效催化剂。在心血管疾病的研究中,高血脂等致病因素可导致血管内皮细胞或血管平滑肌细胞表面的Cp粘连,Cp会释放二价铜离子氧化LDL并促进炎症因子或者活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,从而导致更严重的血管损伤^[51]。

综上所述,这些研究表明Cp在铜和铁离子的代谢中发挥着重要作用,并通过调节脂质过氧化对细胞的脂质代谢甚至是细胞存活产生重要影响。

4 结语与展望

脂质是人体必不可少的营养物质,包括脂肪、胆固醇和脂蛋白等,对于维持人体正常的生理功能至关重要。然而,当脂质的代谢失衡时,就会引发一些代谢性疾病的发生和发展。通过促进脂肪分解、提高脂肪酸的氧化代谢和增加线粒体的合成有助于提高机体的代谢率,从而有效减少肥胖和高血糖的风险。维护脂质代谢的平衡对于预防和治疗脂质过氧化带来的组织或器官损伤同样具有重要意义。目前多项研究揭示了Cp与肥胖、糖尿病等代谢性疾病密切相关。同时微量元素铜在机体的脂质代谢中扮演的重要角色也被多次报道。多种代谢酶为含铜蛋白,以铜为催化中心发挥代谢催化功能,并参与各种生化过程,包括线粒体呼吸、抗氧化防御和代谢物的合成与转化等。而Cp则通过其运载铜的能力来改变机体组织中铜的含量,从而影响相关含铜酶的活性与水平,对脂质的合成和分解进行调控,进而影响代谢性疾病的发生和发展。研究显示,Cp通过其亚铁氧化酶的活性,控制铜离子和铁离子的价态变化,从而对脂质过氧化的

水平产生调控作用,影响血管病变和炎症的进程。因此,未来我们需要进一步探索Cp在脂质代谢中的作用和调控机制,从而为代谢性疾病的防治提供更有力的科学依据,也可以针对Cp开发潜在的药物或抗体来治疗机体的代谢紊乱,并将其作为预后评估和分子诊断的潜在分子标志物。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

江全鑫负责论文的写作;陈素贞和刘军力负责论文写作的指导与论文修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The manuscript was drafted by JIANG Quanxin. CHEN Suzhen and LIU Junli were responsible for the guidance and revision of the paper. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-05-30
- Accepted: 2023-12-25
- Published online: 2024-01-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] BIAN X L, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. J Exp Med, 2021, 218(1): e20201606.
- [2] LU Y, WEI X, CHEN M L, et al. Non-ceruloplasmin-bound copper and copper speciation in serum with extraction using functionalized dendritic silica spheres followed by ICP-MS detection[J]. Anal Chim Acta, 2023, 1251: 340993.
- [3] CHEN M, ZHENG J S, LIU G H, et al. Ceruloplasmin and hephaestin jointly protect the exocrine pancreas against oxidative damage by facilitating iron efflux[J]. Redox Biol, 2018, 17: 432-439.
- [4] WANG P W, WU T H, PAN T L, et al. Integrated proteome and cytokine profiles reveal ceruloplasmin eliciting liver allograft tolerance via antioxidant cascades[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2216.
- [5] WANG B, WANG X P. Does ceruloplasmin defend against neurodegenerative diseases?[J]. Curr Neuropharmacol, 2019, 17(6): 539-549.
- [6] GUPTA M N, UVERSKY V N. Moonlighting enzymes: when cellular context defines specificity[J]. Cell Mol Life Sci, 2023, 80(5): 130.
- [7] TIAN S L, JONES S M, SOLOMON E I. Role of a tyrosine radical in human ceruloplasmin catalysis[J]. ACS Cent Sci, 2020, 6(10): 1835-1843.
- [8] CURNOCK R, CULLEN P J. Mammalian copper homeostasis requires retromer-dependent recycling of the high-affinity copper transporter 1[J]. J Cell Sci, 2020, 133(16): jcs249201.
- [9] DAS S, SAHOO P K. Ceruloplasmin, a moonlighting protein in fish[J]. Fish Shellfish Immunol, 2018, 82: 460-468.
- [10] LUTSENKO S. Dynamic and cell-specific transport networks for intracellular copper ions[J]. J Cell Sci, 2021, 134(21): jcs240523.
- [11] CHEN J, JIANG Y H, SHI H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases[J]. Pflugers Arch, 2020, 472(10): 1415-1429.
- [12] NEŞELİOĞLU S, OĞUZ E F, EREL Ö. Development of a new colorimetric, kinetic and automated ceruloplasmin ferroxidase activity measurement method[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(11): 2187.
- [13] VASILYEV V B. Looking for a partner: ceruloplasmin in protein-protein interactions[J]. Biometals, 2019, 32(2): 195-210.
- [14] SHANG Y X, LUO M Y, YAO F P, et al. Ceruloplasmin suppresses ferroptosis by regulating iron homeostasis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Signal, 2020, 72: 109633.
- [15] DOGUER C, HA J H, COLLINS J F. Intersection of iron and copper metabolism in the mammalian intestine and liver[J]. Compr Physiol, 2018, 8(4): 1433-1461.
- [16] MARCHI G, BUSTI F, LIRA ZIDANES A, et al. Aceruloplasminemia: a severe neurodegenerative disorder deserving an early diagnosis[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 325.
- [17] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [18] HEALY J, TIPTON K. Ceruloplasmin and what it might do[J]. J Neural Transm, 2007, 114(6): 777-781.
- [19] VASILYEV V B. Interactions of ceruloplasmin with other proteins participating in inflammation[J]. Biochem Soc Trans, 2010, 38(4): 947-951.
- [20] KO C W, QU J, BLACK D D, et al. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(3): 169-183.

- [21] YKI-JÄRVINEN H, LUUKKONEN P K, HODSON L, et al. Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(11): 770-786.
- [22] SEEBACHER F, ZEIGERER A, KORY N, et al. Hepatic lipid droplet homeostasis and fatty liver disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 108: 72-81.
- [23] SONG Z Y, XIAOLI A, YANG F J. Regulation and metabolic significance of *de novo* lipogenesis in adipose tissues[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1383.
- [24] LEE E, KORF H, VIDAL-PUIG A. An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(5): 1048-1062.
- [25] MA Y B, TEMKIN S M, HAWKRIDGE A M, et al. Fatty acid oxidation: an emerging facet of metabolic transformation in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2018, 435: 92-100.
- [26] ZHONG S S, LI L X, SHEN X, et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 144: 266-278.
- [27] KIM C H, PARK J Y, KIM J Y, et al. Elevated serum ceruloplasmin levels in subjects with metabolic syndrome: a population-based study[J]. *Metabolism*, 2002, 51(7): 838-842.
- [28] ENGSTRÖM G, STAVENOW L, HEDBLAD B, et al. Inflammation-sensitive plasma proteins, diabetes, and mortality and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based study[J]. *Diabetes*, 2003, 52(2): 442-447.
- [29] XIE L P, YUAN Y M, XU S M, et al. Downregulation of hepatic ceruloplasmin ameliorates NAFLD via SCO1-AMPK-LKB1 complex[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(3): 111498.
- [30] GUTHRIE L M, SOMA S, YUAN S, et al. Elesclomol alleviates Menkes pathology and mortality by escorting Cu to cuproenzymes in mice[J]. *Science*, 2020, 368(6491): 620-625.
- [31] AIGNER E, STRASSER M, HAUF E H, et al. A role for low hepatic copper concentrations in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9): 1978-1985.
- [32] HEFFERN M C, PARK H M, AU-YEUNG H Y, et al. *In vivo* bioluminescence imaging reveals copper deficiency in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(50): 14219-14224.
- [33] TANG Z, GASPERKOVA D, XU J, et al. Copper deficiency induces hepatic fatty acid synthase gene transcription in rats by increasing the nuclear content of mature sterol regulatory element binding protein 1[J]. *J Nutr*, 2000, 130(12): 2915-2921.
- [34] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135.
- [35] TREFTS E, SHAW R J. AMPK: restoring metabolic homeostasis over space and time[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(18): 3677-3690.
- [36] LIN S C, HARDIE D G. AMPK: sensing glucose as well as cellular energy status[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 299-313.
- [37] CUSI K, ALKHOURI N, HARRISON S A, et al. Efficacy and safety of PXL770, a direct AMP kinase activator, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (STAMP-NAFLD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(11): 889-902.
- [38] YANG H J, RALLE M, WOLFGANG M J, et al. Copper-dependent amino oxidase 3 governs selection of metabolic fuels in adipocytes[J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(9): e2006519.
- [39] BOUR S, CASPAR-BAUGUIL S, IFFIÚ -SOLTÉSZ Z, et al. Semicarbazide-sensitive amine oxidase/vascular adhesion protein-1 deficiency reduces leukocyte infiltration into adipose tissue and favors fat deposition[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(3): 1075-1083.
- [40] KRISHNAMOORTHY L, COTRUVO J A Jr, CHAN J, et al. Copper regulates cyclic-AMP-dependent lipolysis[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(8): 586-592.
- [41] RAI A S, CONTI A, ZANARDI A, et al. Ceruloplasmin-deficient mice show dysregulation of lipid metabolism in liver and adipose tissue reduced by a protein replacement[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1150.
- [42] MANNELLA V, CHAABANE L, CANU T, et al. Lipid dysmetabolism in ceruloplasmin-deficient mice revealed both *in vivo* and *ex vivo* by MRI, MRS and NMR analyses[J]. *FEBS Open Bio*, 2023. DOI: 10.1002/2211-5463.13740.
- [43] KONO S. Aceruloplasminemia[M]//BHATIA K P, SCHNEIDER S A. International review of neurobiology. Amsterdam: Elsevier, 2013: 125-151.
- [44] LIU Z D, WANG M, ZHANG C B, et al. Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 695-711.
- [45] CORRADINI E, BUZZETTI E, DONGIOVANNI P, et al. Ceruloplasmin gene variants are associated with hyperferritinemia and increased liver iron in patients with NAFLD[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(3): 506-513.
- [46] THEPSUWAN P, BHATTACHARYA A, SONG Z F, et al. Hepatic SEL1L-HRD1 ER-associated degradation regulates systemic iron homeostasis via ceruloplasmin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(2): e2212644120.
- [47] PATEL B N, DUNN R J, JEONG S Y, et al. Ceruloplasmin regulates iron levels in the CNS and prevents free radical injury[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(15): 6578-6586.
- [48] CZŁONKOWSKA A, LITWIN T, DUSEK P, et al. Wilson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 21.
- [49] YURKOVA I L, ARNHOLD J, FITZL G, et al. Fragmentation of mitochondrial cardiolipin by copper ions in the *Atp7b*^{-/-} mouse model of Wilson's disease[J]. *Chem Phys Lipids*, 2011, 164(5): 393-400.
- [50] ARENAS DE LARRIVA A P, LIMIA-PÉREZ L, ALCALÁ-DÍAZ J F, et al. Ceruloplasmin and coronary heart disease: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3219.
- [51] FOX P L, MAZUMDER B, EHRENWALD E, et al. Ceruloplasmin and cardiovascular disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 28(12): 1735-1744.

[本文编辑] 崔黎明