

肥胖人群膳食铁、铜摄入与抑郁症状的相关性研究

唐婧¹, 张伟^{2*}

¹大连医科大学研究生院, 辽宁 大连

²青岛市市立医院本部神经内二科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月12日; 发布日期: 2023年10月19日

摘要

目的: 探究美国肥胖人群膳食铁、铜摄入与抑郁症状的关系, 为肥胖人群改善抑郁症状提供饮食指导。方法: 整合美国国家健康和营养调查(NHANES) 2015~2018年数据, 采用病人健康问卷(PHQ-9)评估研究对象是否有抑郁症状, PHQ-9评分 ≥ 10 的人群被纳入有抑郁症状组。组间比较采用 χ^2 检验和Mann-Whitney U检验。采用单因素、多因素logistic回归以及限制性立方样条曲线分析膳食铁、铜摄入与抑郁症状之间的关联。结果: 多因素logistic回归分析显示, 与最低摄入组(Q1)相比, 铁摄入量Q3、Q4的OR值和95%可信区间分别是0.573 (0.422~0.778)、0.698 (0.517~0.942); 铜摄入量Q2、Q3、Q4的OR值和95%可信区间分别是0.717 (0.543~0.947)、0.651 (0.486~0.873)、0.695 (0.516~0.937)。限制性立方样条模型结果显示, 肥胖人群膳食铁、铜摄入量与抑郁症状之间存在非线性剂量-反应关系($P_{\text{非线性}} = 0.045$, $P_{\text{非线性}} = 0.006$)。结论: 肥胖人群摄入适量的膳食铁、铜能降低抑郁症状发生风险, 且肥胖人群膳食铁、铜摄入量与抑郁症状之间存在非线性剂量-反应关系。

关键词

肥胖, 铁, 铜, 抑郁症状

Relationship between Dietary Iron and Copper Intake and Depressive Symptoms in Obese Population

Jing Tang¹, Wei Zhang^{2*}

¹Graduate School, Dalian Medical University, Dalian Liaoning

²The Second Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

*通讯作者。

Abstract

Objective: To explore the relationship between dietary iron and copper intake and depressive symptoms in obese people in the United States, and to provide dietary guidance for improving depressive symptoms in obese people. **Methods:** Data from the NHANES from 2015 to 2018 were integrated, and PHQ-9 was used to assess whether the subjects had depressive symptoms. Patients with PHQ-9 score ≥ 10 were included in the group with depressive symptoms. χ^2 test and Mann-Whitney U test were used for comparison between groups. Univariate, multivariate logistic regression and restricted cubic spline curves were used to analyze the association between dietary iron and copper intake and depressive symptoms. **Results:** Multivariate logistic regression analysis showed that compared with the lowest intake group (Q1), the OR values and 95% confidence intervals of iron intake Q3 and Q4 were 0.573 (0.422~0.778) and 0.698 (0.517~0.942), respectively. The OR values and 95% confidence intervals of copper intake Q2, Q3 and Q4 were 0.717 (0.543~0.947), 0.651 (0.4866~0.873) and 0.695 (0.516~0.937), respectively. The results of the restricted cubic spline model showed that there was a nonlinear dose-response relationship between dietary iron and copper intake and depressive symptoms in obese people ($P_{\text{nonlinear}} = 0.045$, $P_{\text{nonlinear}} = 0.006$). **Conclusion:** Intake of adequate dietary iron and copper can reduce the risk of depressive symptoms in obese population, and there is a nonlinear dose-response relationship between dietary iron and copper intake and depressive symptoms in obese population.

Keywords

Obesity, Iron, Copper, Depressive Symptoms

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

现代化的快速发展和社会经济的加速增长有利于提高生活水平,但在世界大部分地区,人们的生活压力增加,久坐不动、不健康的饮食方式增多,肥胖人数逐年上升。根据最新的估计,到2030年,世界人口中近14%的男性和20%的女性将患有肥胖症。肥胖已经成为全球范围内的严重公共健康问题,影响人体中几乎每个器官系统[1],因此肥胖带来的健康问题也越来越突出。美国精神病协会编制的第三版《抑郁症治疗实用指南》指出,肥胖人群抑郁症状的发病率高,特别是女性和BMI超过40 kg/m²的人群。有抑郁症状的人群主要表现为心境低落、快感缺失和疲劳感增加,据世界卫生组织(WHO)估计,全球约2.8亿人有抑郁症状,其中女性出现抑郁症状的几率比男性高50%,但全球只有不足一半的患者接受有效治疗[2]。肥胖人群由于不良饮食习惯以及机体慢性炎症状态,影响人体微量元素的吸收、代谢和消耗,多项研究揭示了肥胖和微量元素缺乏之间的显著相关性[3][4];而微量元素铁、铜参与细胞呼吸、神经递质合成、神经元髓鞘形成,在维持大脑正常发育中起重要作用[5],与抑郁症状的发生发展密切相关。但目前关于铁、铜与抑郁症状的相关性研究结果尚不一致,且缺乏专门针对肥胖人群的研究。因此,本研究使用NHANES 2015~2018年的数据,探讨美国肥胖人群膳食铁、铜摄入与抑郁症状的相关性,为肥胖人群改善抑郁症状的营养治疗提供线索。

2. 材料和方法

2.1. 研究对象

本研究纳入了来自 NHANES 2015~2016 和 2017~2018 两个周期的人群, 共计 19,225 人, 选取其中年龄 ≥ 20 岁的肥胖人群(BMI ≥ 30 kg/m²)共计 4359 名。在这 4359 人中, 进一步排除 PHQ-9 量表、人口统计学资料以及膳食铁、铜摄入量数据不完整或不可靠的个体, 最终 3867 名个体被纳入本研究。详细的调查方法、设计和数据可以从 NHANE 网站(<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>)上获取。

2.2. 数据收集

研究对象人口统计学信息包括性别、年龄、种族、教育水平、婚姻、家庭人口数。健康状况因素指糖尿病, 糖尿病患者为自述医生诊断患有糖尿病者。膳食铁、铜摄入量通过 24 小时饮食回顾访谈获取, 根据美国农业部食品和营养数据库, 调查研究小组计算出从每日食物、饮料和补充剂中获取的各类营养素的量。根据膳食铁、铜摄入量四分位数将人群分为 4 组(最低摄入组 Q1: $<P25$, 较高摄入组 Q2: $P25\sim P50$ 和 Q3: $P50\sim P75$, 最高摄入组 Q4: $\geq P75$)。

2.3. 抑郁症状的确认

PHQ-9 量表由 9 个条目组成, 总分 27 分, 最低分为 0 分。评分为 5、10、15 和 20 分别代表轻度、中度、中重度和重度抑郁。以独立结构化精神卫生专业人员再访谈为标准, PHQ-9 在 10 分界点时, 具有较高的灵敏度和特异度[6]。本研究根据以总分 ≥ 10 分为抑郁症状阳性界值分。

2.4. 统计学方法

本研究使用 SPSS 27.0 和 R.4.2.3 软件进行所有的统计分析。对于纳入的变量, 分类变量用例数(百分比)表达, 组间比较采用单因素 χ^2 检验; 不符合正态分布的连续变量用中位数($P25\sim P75$)表达, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用不调整任何混杂因素的单因素 logistic 回归和调整年龄、性别、种族、教育水平、婚姻状态、家庭人口、家庭 PIR、糖尿病的多因素 logistic 回归分析膳食铁、铜摄入水平(最低摄入组 Q1、较高摄入组 Q2 和 Q3、最高摄入组 Q4)与抑郁症状之间的关联。限制性立方样条(Restricted cubic spline, RCS)分析肥胖人群膳食铁、铜摄入与抑郁症状发生风险的非线性关系, RCS 以 P5、P35、P65、P95 为节点, P5 为参考节点, 横坐标为膳食铁、铜摄入量, 纵坐标为抑郁症状发生风险 OR 值。

3. 结果

3.1. 研究对象的一般人口学特征

本研究共纳入 3867 名年龄大于 20 岁的肥胖人群为研究对象, 根据 PHQ-9 ≥ 10 分将符合纳入标准的人群分为无抑郁症状组($n = 3458$)和有抑郁症状组($n = 409$), 收集两组的人口学资料进行比较。结果显示两组在 BMI、性别、教育水平、婚姻状况、家庭人口数、糖尿病、膳食铁、铜摄入量均有显著差异($P < 0.05$)。结果见表 1。

Table 1. General demographic characteristics of the subjects studied

表 1. 研究对象的一般人口学特征

	无抑郁症状组(PHQ-9 < 10)	有抑郁症状组(PHQ-9 ≥ 10)	χ^2/Z	P 值
人数(%)	3458 (89.4)	409 (10.6)		
年龄(岁)	51 (36~63)	54 (39~63)	-1.338	0.181

Continued

BMI (kg/m ²)	34.6 (32.0~38.7)	35.5 (32.5~40.9)	-3.417	<0.001
性别(%)			25.752	<0.001
男	1589 (46.0)	134 (32.8)		
女	1869 (54.0)	275 (67.2)		
种族(%)			7.928	0.094
墨西哥裔美国人	647 (18.7)	67 (16.4)		
其他西班牙裔	377 (10.7)	58 (14.2)		
非西班牙裔白人	1211 (35.0)	152 (37.2)		
非西班牙裔黑人	913 (26.4)	91 (22.2)		
其他	310 (9.0)	41 (10.0)		
教育水平(%)			14.358	<0.001
低于高中水平	687 (19.9)	113 (27.6)		
高中水平	839 (24.3)	98 (24.0)		
高于高中水平	1932 (55.9)	198 (48.4)		
婚姻(%)			31.605	<0.001
已婚	1768 (51.1)	149 (36.4)		
未婚	1690 (48.9)	260 (63.6)		
家庭人口(%)			8.687	0.003
≤3 人	2170 (62.8)	287 (70.2)		
>3 人	1288 (37.2)	122 (29.8)		
糖尿病(%)			21.994	<0.001
是	701 (20.3)	124 (30.3)		
否	2757 (79.7)	285 (69.7)		
铁(mg/天)	12.17 (8.26~16.98)	10.18 (7.06~15.13)	-5.122	<0.001
铜(mg/天)	1.024 (0.726~1.405)	0.909 (0.611~1.306)	-4.759	<0.001

3.2. 肥胖人群膳食铁、铜摄入与抑郁症状的 Logistic 回归分析

本研究建立了单因素和多因素的 logistic 回归模型。模型 1 未调整变量, 模型 2 调整年龄、性别、种族、教育水平、婚姻状况、家庭人口数、糖尿病、BMI。基于完全调整模型, 与最低摄入组(Q1)相比, 铁摄入量 Q3、Q4 的 OR 值和 95% 可信区间分别是 0.573 (0.422~0.778)、0.698 (0.517~0.942); 铜摄入量 Q2、Q3、Q4 的 OR 值和 95% 可信区间分别是 0.717 (0.543~0.947)、0.651 (0.486~0.873)、0.695 (0.516~0.937)。结果见表 2。

3.3. 肥胖人群膳食铁、铜摄入与抑郁症状的剂量反应分析

限制性立方样条模型(节点数为 4, 模型调整年龄、种族、教育水平、婚姻状况、家庭人口数、糖尿病、BMI)显示, 肥胖人群膳食铁、铜摄入与抑郁症状之间存在关联(关联性检验 $P = 0.001$, $P < 0.001$), 且呈非线性剂量 - 反应关系($P_{\text{非线性}} = 0.045$, $P_{\text{非线性}} = 0.006$)。当肥胖人群膳食铁摄入量小于 10.84 mg/天

时, 随着铁摄入量增加, 抑郁症状发生风险呈下降趋势; 当铁摄入量超过 10.84 mg/天后与抑郁症状之间的关联无统计学意义; 当肥胖人群膳食铜摄入量小于 0.83 mg/天时, 随着铜摄入量增加, 抑郁症状发生风险呈下降趋势; 当铜摄入量超过 0.83 mg/天后与抑郁症状之间的关联无统计学意义。如图 1。

Table 2. Logistic regression analysis of dietary iron and copper intake and depressive symptoms in obese population
表 2. 肥胖人群膳食铁、铜摄入与抑郁症状的 logistic 回归分析

	模型 1			模型 2		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
铁(mg/天)						
Q1: ≤8.1 (低)	1	Ref.		1	Ref.	
Q2: 8.2~11.96	0.837	0.642~1.091	0.189	0.918	0.700~1.203	0.535
Q3: 11.97~16.88	0.508	0.377~0.684	<0.001	0.573	0.422~0.778	<0.001
Q4: ≥16.89 (高)	0.576	0.431~0.769	<0.001	0.698	0.517~0.942	0.019
铜(mg/天)						
Q1: ≤0.712 (低)	1	Ref.		1	Ref.	
Q2: 0.713~1.011	0.671	0.511~0.882	0.004	0.717	0.543~0.947	0.019
Q3: 1.012~1.393	0.553	0.16~0.737	<0.001	0.651	0.486~0.873	0.004
Q4: ≥1.394 (高)	0.547	0.411~0.729	<0.001	0.695	0.516~0.937	0.017

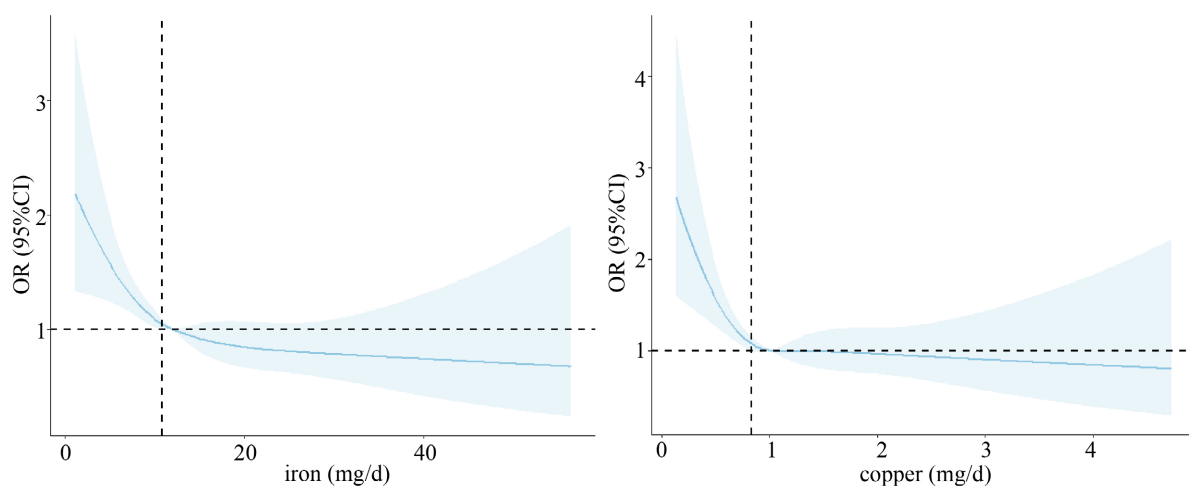


Figure 1. Dose-response analysis of trace element intake and depressive symptoms in obese population

图 1. 肥胖人群微量元素摄入与抑郁症状的剂量反应分析

4. 讨论

铁是人体中含量最丰富的微量元素, 参与大脑中的许多基本生物过程。膳食中的铁主要是 Fe^{3+} , 胃和十二指肠上皮细胞顶膜中的铁还原酶将 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} , 再进一步由二价金属转运体 1 (DMT1) 转运至肠上皮细胞内, 然后部分以铁蛋白的形式储存, 另一部分通过基底膜侧的铁转运体 (FPN) 转运至血浆。转运至血浆的铁和转铁蛋白 (Tf) 结合, 形成 Tf-Fe 复合物 [7]。血清转铁蛋白运送铁至血脑屏障 (BBB), 与 BBB 内皮细胞上的 TfR1 结合内吞, Tf-TfR1 复合物在内吞小体内被解离还原至 Fe^{2+} , 然后 Fe^{2+} 经 DMT1 介导

穿越内吞小体膜进入内皮细胞胞质内, 再经 FPN 输出到脑间质[8]。在脑间质内, Fe^{2+} 通过 DMT1 被神经元或其他脑细胞摄取; 少部分 Fe^{2+} 被铜蓝蛋白氧化为 Fe^{3+} 后与 Tf 结合, 以 Tf-TfR1 复合物的形式被脑细胞摄取[9]。 Fe^{2+} 是芳香酸(苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸)羟化酶的必需辅因子, 这三种羟化酶是多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NA)和 5-羟色胺(5-HT)合成所必需的[8], 而根据抑郁症的经典理论, DA、NA、5-HT 是情绪调节的关键神经递质。另外, 在与认知和情绪相关的海马区, 铁增加脑源性神经营养因子(BDNF)水平, 减弱与抑郁症相关的神经元损伤, 诱导大脑神经元可塑性, 从而在抑郁症中起作用[10]。

本研究的多因素 logistic 回归分析显示肥胖人群摄入适量的膳食铁降低抑郁症状发生风险, 且限制性立方样条模型显示膳食铁摄入量与抑郁症状之间存在非线性剂量 - 反应关系, 当肥胖人群膳食铁摄入量小于 10.84 mg/天时, 随着铁摄入量增加, 抑郁症状发生风险呈下降趋势。目前关于铁和抑郁之间的关系研究结果尚不一致, 最近的一项 Meta 分析显示膳食铁摄入与抑郁风险呈负相关[11]。一项在日本开展的大样本横断面研究也得出相似结论, 缺铁性贫血和抑郁症状相关[12]。然而, 姚等人用定量磁化率图检测抑郁患者的脑铁浓度, 发现抑郁患者脑内的异常铁沉积[13]。事实上, 尽管铁是大脑中含量最多的金属微量元素, 但大脑也是最容易受到铁含量升高影响的器官。由于大脑对细胞呼吸所需氧气的利用率很高, 脑内铁水平升高导致线粒体呼吸链受损, 过量活性氧(ROS)产生, 破坏蛋白质、脂质和核酸, 通常导致细胞死亡[14]。因此, 铁稳态对维持正常脑功能至关重要。肥胖人群体内长期处于慢性炎症状态, 诱导 hepcidin 过度表达, hepcidin 是肝脏中产生的一种小肽, 作为 FPN 的配体, 与 FPN 结合导致 FPN 的内化和降解, 从而导致铁释放减少, 组织缺铁[15]。铁缺乏是最常见的营养障碍, 肥胖个体铁稳态失衡, 尤其应该重视膳食铁的摄入。

铜也是人体不可或缺的微量元素, 是许多酶的重要辅助因子。膳食铜在小肠通过铜转运体 1 (CTR1) 被肠上皮细胞吸收, 然后经 ATP7A 释放到门静脉循环, 大脑是人体中铜含量第二高的器官, 仅次于肝脏[16]。铜经 CTR1 和 ATP7A 转运通过 BBB 分布至不同脑区, 其中蓝斑是大脑中含铜浓度最高的区域, 蓝斑中的脑干神经元主要负责产生 NA [17]。多余的铜在经 CTR1 介导进入肝细胞, 随后通过 ATP7B 以囊泡的形式分泌到胆汁中, 经消化道排出体外[16]。研究显示, 抑郁患者体内“氧化 - 抗氧化”功能失调, 主要表现为氧自由基浓度升高以及抗氧化酶活性异常。铜是维持机体主要酶类抗氧化剂铜锌 - 超氧化物歧化酶(CuZn-SOD)所必需的, 在一定范围内提高铜的摄入量可有效提高 CuZn-SOD 活性, 从而增强机体抗氧化功能, 起到调节情绪的作用[18]。另外, 铜还可以驱动两种神经营养因子的活性: BDNF 和神经生长因子(NGF) [19]。

目前已有研究探索了人体铜水平与抑郁之间的联系, 但结论仍有争议。累积研究表明, 血清铜水平与抑郁之间存在正相关[20] [21], 而其他一些研究表明没有关联[22]。另外, 最近的一项 Meta 分析显示饮食中铜的摄入量与抑郁呈负相关[23], 这与本文研究结果一致。本研究的多因素 logistic 回归分析显示肥胖人群摄入适量的膳食铜降低抑郁症状发生风险, 且限制性立方样条模型显示膳食铜摄入量与抑郁症状之间存在非线性剂量 - 反应关系, 当肥胖人群膳食铜摄入量小于 0.83 mg/天时, 随着铜摄入量增加, 抑郁症状发生风险呈下降趋势。大脑是一个高度新陈代谢的器官, 铜水平的微小不平衡可能会对大脑造成有害影响, 体内游离铜因为其氧化作用可导致大脑氧化应激和神经变性, 因此细胞和组织中的铜水平需要严格控制。另外, 研究发现肥胖患者血清中铜和铜酶升高[24]。除了参与抗氧化防御, 铜还是脂肪分解的内源性调节剂, 由于铜缺乏或铜依赖性酶氨基脲敏感性胺氧化酶(SSAO)失活而导致的 SSAO 依赖性调节的丧失将代谢转向脂质依赖性途径, 并导致脂肪细胞肥大和脂肪蓄积[25]。近期一项队列研究显示总体肥胖和腹部肥胖风险增加与膳食铜摄入较低有关[26]。因此, 适当补充膳食铜摄入不仅降低抑郁症状发生风险, 也有利于代谢健康。

目前关于肥胖病理条件下铁、铜稳态失衡的机制尚不明确,但毋庸置疑的是,铁、铜缺乏或过量都可能导致精神障碍,因此,本研究强调了适当范围内增加铁、铜摄入量以降低肥胖人群抑郁症状发生风险的重要性,并可能为膳食铁、铜摄入量的公共健康建议提供有价值的信息。当然,本研究存在一些局限和不足:首先,本研究作为横断面研究,无法确定因果关系,还需要开展进一步前瞻性研究;其次,虽然本研究纳入协变量对回归模型进行校正,但仍有未纳入的潜在混杂因素影响分析结果;另外,本研究采用 PHQ-9 量表,不能作为临床诊断抑郁症的依据,仅能初步筛查研究对象是否有抑郁症状;最后本研究纳入的样本均来自美国 NHANES 数据库,研究结果有一定片面性,不能代表中国人群,未来还需要在中国收集大量饮食营养和心理健康数据作进一步研究分析。

5. 总结

综上所述,肥胖人群摄入适量的膳食铁、铜可降低抑郁症状发生风险,且肥胖人群膳食铁、铜摄入量与抑郁症状之间存在非线性剂量-反应关系。

参考文献

- [1] Blüher, M. (2019) Obesity: Global Epidemiology and Pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
- [2] WHO: World Health Organization (2023) Depressive Disorder (Depression). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [3] Malden, S., Gillespie, J., Hughes, A., et al. (2021) Obesity in Young Children and Its Relationship with Diagnosis of Asthma, Vitamin D Deficiency, Iron Deficiency, Specific Allergies and Flat-Footedness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Reviews*, **22**, e13129. <https://doi.org/10.1111/obr.13129>
- [4] McKay, J., Ho, S., Jane, M. and Pal, S. (2020) Overweight & Obese Australian Adults and Micronutrient Deficiency. *BMC Nutrition*, **6**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s40795-020-00336-9>
- [5] Gambling, L., Kennedy, C. and McArdle, H.J. (2011) Iron and Copper in Fetal Development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **22**, 637-644. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.08.011>
- [6] 闵宝权, 周爱红, 梁丰, 等. 病人健康问卷抑郁自评量表(PHQ-9)的临床应用[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13(6): 569-572.
- [7] 孟昭升, 贾红英, 吴学琼, 等. 铁代谢及铁过载[J]. 医学综述, 2012, 18(1): 43-46.
- [8] Berthou, C., Iliou, J.P. and Barba, D. (2021) Iron, Neuro-Bioavailability and Depression. *eJHaem*, **3**, 263-275. <https://doi.org/10.1002/jha2.321>
- [9] 傅雪, 姜岳明, 胡万达, 等. 脑锰与铁代谢[J]. 国外医学(卫生学分册), 2006, 33(4): 207-212.
- [10] Kukuia, K.K.E., Burns, F.B., Adutwum-Ofosu, K.K., et al. (2023) Increased Brain-Derived Neurotrophic Factor and Hippocampal Dendritic Spine Density Are Associated with the Rapid Antidepressant-Like Effect of Iron-Citalopram and Iron-Imipramine Combinations in Mice. *Neuroscience*, **519**, 90-106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.03.014>
- [11] Li, Z., Li, B., Song, X. and Zhang, D. (2017) Dietary Zinc and Iron Intake and Risk of Depression: A Meta-Analysis. *Psychiatry Research*, **251**, 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.006>
- [12] Hidese, S., Saito, K., Asano, S. and Kunugi, H. (2018) Association between Iron-Deficiency Anemia and Depression: A Web-Based Japanese Investigation. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, **72**, 513-521. <https://doi.org/10.1111/pcn.12656>
- [13] Yao, S., Zhong, Y., Xu, Y., et al. (2017) Quantitative Susceptibility Mapping Reveals an Association between Brain Iron Load and Depression Severity. *Frontiers in Human Neuroscience*, **11**, Article 442. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00442>
- [14] D'Mello, S.R. and Kindy, M.C. (2020) Overdosing on Iron: Elevated Iron and Degenerative Brain Disorders. *Experimental Biology and Medicine*, **245**, 1444-1473. <https://doi.org/10.1177/1535370220953065>
- [15] Wessling-Resnick, M. (2010) Iron Homeostasis and the Inflammatory Response. *Annual Review of Nutrition*, **30**, 105-122. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.012809.104804>
- [16] 李建平, 王刚. 铜代谢稳态失调与神经退行性疾病的相关性研究进展[J]. 内科理论与实践, 2021, 16(5): 361-365.

-
- [17] Rihel, J. (2018) Copper on the Brain. *Nature Chemical Biology*, **14**, 638-639. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0089-1>
- [18] 刘滔, 贾艳滨, 钟舒明. 铜介导的氧化-抗氧化作用对抑郁症的调节机制[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(5): 315-317.
- [19] Naletova, I., Satriano, C., Pietropaolo, A., *et al.* (2019) The Copper (II)-Assisted Connection between NGF and BDNF by Means of Nerve Growth Factor-Mimicking Short Peptides. *Cells*, **8**, Article 301. <https://doi.org/10.3390/cells8040301>
- [20] Wu, H.R., Li, Q.Q., Gao, R., *et al.* (2023) BMI Modifies the Association between Depression Symptoms and Serum Copper Levels. *Biological Trace Element Research*, **201**, 4216-4229. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03505-y>
- [21] Ullas Kamath, S., Chaturvedi, A., Bhaskar Yerrapragada, D., *et al.* (2019) Increased Levels of Acetylcholinesterase, Paraoxonase 1, and Copper in Patients with Moderate Depression—A Preliminary Study. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, **7**, 174-180.
- [22] Styczeń, K., Sowa-Kućma, M., Siwek, M., *et al.* (2016) Study of the Serum Copper Levels in Patients with Major Depressive Disorder. *Biological Trace Element Research*, **174**, 287-293. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0720-5>
- [23] Ding, J. and Zhang Y. (2022) Associations of Dietary Copper, Selenium, and Manganese Intake with Depression: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 854774. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.854774>
- [24] Yang, H., Liu, C.N., Wolf, R.M., *et al.* (2019) Obesity Is Associated with Copper Elevation in Serum and Tissues. *Metallomics*, **11**, 1363-1371. <https://doi.org/10.1039/C9MT00148D>
- [25] Yang, H., Ralle, M., Wolfgang, M.J., *et al.* (2018) Copper-Dependent Amino Oxidase 3 Governs Selection of Metabolic Fuels in Adipocytes. *PLoS Biology*, **16**, e2006519. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006519>
- [26] Wang, W., Liu, L., Shan, R. and Wang, C. (2022) Associations between Dietary Copper Intake, General Obesity and Abdominal Obesity Risk: A Nationwide Cohort Study in China. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 1009721. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1009721>