

# 血浆ACSL4浓度及变化趋势与LAA型急性缺血性脑卒中的相关研究

邢乘风<sup>1,2\*</sup>, 马爱军<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年6月7日; 录用日期: 2025年6月29日; 发布日期: 2025年7月8日

## 摘要

目的: 动脉粥样硬化是常见的脑卒中危险因素之一, LAA型急性缺血性脑卒中患者的风险及临床结局预测对临床诊治至关重要。本研究旨在探讨血浆ACSL4浓度与LAA型急性缺血性脑卒中以及90天功能结局、安全结局和颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系, 进一步为LAA型急性缺血性脑卒中的临床诊疗提供有价值的参考。方法: 纳入146名确诊为LAA型脑梗死的患者和122名性别和年龄匹配的健康体检患者作为对照组。分析ACSL4血浆浓度及变化趋势与LAA型脑卒中患者的预后和颈动脉斑块稳定性的相关性。结果: 对比健康人群, LAA型急性缺血性脑卒中患者血浆ACSL4水平升高( $P < 0.05$ ), 持续7天以上; 在LAA型急性缺血性脑卒中患者中, 脑卒中较严重的患者, 血浆ACSL4水平较高, 变化差异较明显; 功能结局差的患者, 血浆ACSL4水平较高( $P < 0.05$ ), 变化差异较明显; 安全结局较差的患者, 血浆ACSL4水平变化差异较明显( $P < 0.05$ ); 颈动脉斑块稳定性较差的患者, 血浆ACSL4水平及变化差异均较明显( $P < 0.05$ )。结论: LAA型急性缺血性脑卒中患者血浆ACSL4水平升高, 与严重程度呈正相关, 可作为LAA型急性缺血性脑卒中的独立危险因素。同时与较差的功能结局及颈动脉斑块稳定性呈正相关关系, 血浆ACSL4变化水平较大导致较差的90 d安全结局及颈动脉斑块稳定性。

## 关键词

脑卒中, 铁死亡, ACSL4, 动脉粥样硬化

## Correlation between Trends in Plasma ACSL4 Levels and Prognosis of Acute Ischaemic Stroke of the Large Artery Atherosclerosis

Chengfeng Xing<sup>1,2\*</sup>, Aijun Ma<sup>1,2#</sup>

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 邢乘风, 马爱军. 血浆 ACSL4 浓度及变化趋势与 LAA 型急性缺血性脑卒中的相关研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 333-349. DOI: 10.12677/acm.2025.1571994

<sup>1</sup>Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jun. 7<sup>th</sup>, 2025; accepted: Jun. 29<sup>th</sup>, 2025; published: Jul. 8<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

**Objective:** Atherosclerosis is one of the common risk factors for stroke. The risk and clinical outcome prediction of patients with LAA-AIS are crucial for clinical diagnosis and treatment. This study aims to explore the relationship between plasma ACSL4 concentration and LAA-AIS, as well as 90-day functional outcomes, safety outcomes, and the stability of carotid atherosclerotic plaques, and further provide valuable references for the clinical diagnosis and treatment of LAA-AIS. **Methods:** 146 patients diagnosed with LAA-AIS and 122 healthy patients who underwent physical examinations and were matched by gender and age were included as the control group. To analyze the correlation between the plasma concentration and changing trend of ACSL4 and the prognosis and carotid plaque stability of patients with LAA-AIS. **Results:** Compared with the healthy population, the plasma ACSL4 level of patients with LAA-AIS increased ( $P < 0.05$ ), lasting for more than 7 days; Among patients with LAA-AIS, those with more severe stroke have higher plasma ACSL4 levels, and the differences in changes are more obvious. Patients with poor functional outcomes had higher plasma ACSL4 levels ( $P < 0.05$ ), and the difference in change was more obvious. Patients with poor safety outcomes had more significant differences in the changes of plasma ACSL4 levels ( $P < 0.05$ ); Patients with poor stability of carotid artery plaques had more significant differences in plasma ACSL4 levels and changes ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The plasma ACSL4 level in patients with LAA-AIS is elevated and positively correlated with the severity, which can be regarded as an independent risk factor for LAA-AIS. At the same time, it was positively correlated with poor functional outcomes and carotid plaque stability. A large level of change in plasma ACSL4 led to poor 90-day safety outcomes and carotid plaque stability.

## Keywords

Stroke, Ferroptosis, ACSL4, Atherosclerosis

Copyright © 2025 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

缺血性脑卒中作为常见的神经系统疾病,具有很高的致残率和死亡率,具有较大的社会负担和研究价值。缺血性脑卒中根据 TOAST 分型,可分为大动脉粥样硬化型脑卒中(LAA)、小血管闭塞型脑卒中(SAO)、心源性栓塞型脑卒中(CE)、其他原因型脑卒中(SOE)、不明原因型脑卒中(SUE) [1] [2]。其中大动脉粥样硬化型脑卒中约占 50% [3]。脑卒中是发病率致死率极高的疾病,大动脉粥样硬化型是最主要的类型,颅内大动脉粥样硬化形成的斑块常因其不稳定性导致较严重的神经功能缺损和预后。中国 TOAST 亚型中, LAA 型的患病率相对较高,由于大动脉粥样硬化型脑梗死患者有严重的颅内和颅外大动脉狭窄或闭塞,通过积极的药物和非药物治疗,致残、死亡和复发的可能性仍然很高[4] [5]。因此了解动脉粥样硬化的发展机制,明确大动脉粥样硬化型脑卒中的危险因素尤为重要。

Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (ACSL4)是能转化饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸的酰辅

酶 A 合成酶长链家族(ACSLs)的一员, 参与调控花生四烯酸和二十碳五烯酸, 是铁死亡进程中调控脂质过氧化的关键酶[6]。ACSL4 已经被证实与多种疾病高度相关, 包括心肌梗死[7]、糖尿病肾病[8][9]、肿瘤[10]-[12]等。在神经系统疾病中也是如此, 多项研究表明, ACSL4 在多种神经系统疾病中起关键作用, 包括在缺血性和出血性疾病中促进铁死亡诱导的脑损伤[13]、抑制神经功能恢复[14][15], 在 AD、PD 中通过调节神经炎症加剧疾病进展等[16]。目前认为铁死亡是动脉粥样硬化斑块及血栓形成的关键因素, 同时也是脑卒中后神经元细胞死亡的主要方式之一, 主要表现为细胞内铁的积累引起毒性脂质过氧化物升高的非凋亡细胞死亡形式。但与脑卒中的相关研究较少, 且尚未在临床研究中得到证实, 因此基于以上内容, 我们想要探究急性缺血性脑卒中患者血浆 ACSL4 水平及变化趋势。

目前关于 ACSL4 的临床研究较少, 可供临床诊疗参考的资料有限, 因此我们设计了此次研究, 通过对大动脉粥样硬化型脑卒中患者临床数据、空腹血清学样本及粥样硬化斑块进行分析, 研究 ACSL4 与大动脉粥样硬化型脑卒中之间的关系, 并进一步研究 ACSL4 与脑卒中发病、患者出院 3 月后的功能结局、安全结局及颈动脉粥样硬化斑块稳定性之间的关系。本研究将详细探讨 ACSL4 与大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中发病、严重程度及临床预后的相关性, 对大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的治疗及预防提供参考。

## 2. 方法

### 2.1. 研究对象

研究纳入 2022 年 1 月 1 日~2023 年 12 月 31 日所有在青岛大学附属医院神经内科就诊并诊断为大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的 192 例患者的资料。纳入及排除标准如下:

纳入标准: ① 年龄  $\geq 18$  岁, 性别不限; ② 发病时间  $< 72$  小时, 且符合大动脉粥样硬化型脑梗死的诊断标准; ③ 均完善脑磁共振成像(MRI)检查, 包括 T1、T2 序列、液体衰减反转恢复序列(Flair)、表观弥散系数(ADC)、弥散加权成像(DWI)和磁共振血管成像(MRA)、颈部血管超声检查、心电图检查、心脏超声检查、胸部 CT 检查; ④ 均签署知情同意书。

排除标准: ① 其他 toast 分型的脑梗死患者; ② 合并有其他脑血管疾病包括烟雾病、动静脉畸形等; ③ 合并严重的肝肾损伤及风湿免疫、肿瘤性疾病等炎症相关疾病; ④ 不能配合或耐受本研究的相关检查, 如颈部血管超声、头颅 MRI 等。

根据纳入和排除标准, 166 例患者被纳入初步分析(排除了 13 例血清样本缺失, 3 名自身免疫性疾病患者, 4 名恶性肿瘤患者, 4 名严重肝肾功能不全患者, 2 名严重感染患者), 最终纳入 146 例患者(8 名随访丢失患者, 9 名影像资料缺失或成像质量差患者, 3 名血液样本溶血患者)。

同期随机纳入我院同年龄段健康体检者 122 名作为正常组, 头颅 MRI 排除他们没有新发及既往卒中。

### 2.2. 受试者样本收集

#### 2.2.1. 一般临床数据收集

所有患者的基础临床数据由 2 名专业的神经科医生和 2 名训练有素的护士获得, 包括研究对象的人口学资料(年龄和性别)、与脑卒中有关的合并疾病病史(高血压、糖尿病、冠心病、血脂异常和既往脑卒中病史)以及吸烟史、饮酒史。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理批件号: QYFYWZLL30094), 并获得所有参与患者及健康对照受试者的知情同意。

#### 2.2.2. 血浆样本收集

患者发病时急诊测定的血小板、血糖、INR、肌酐、总胆红素、白蛋白等, 以及入院 48 小时内空腹

腹状态下测定的血脂等均来自青岛大学附属医院生物化学实验室。患者分别在发病 72 小时内早上禁食 8~12 小时后和发病第 7 天早上禁食 8~12 小时后抽血 5 ml, 健康体检患者抽取体检当天清晨空腹血 5 ml, 所有血液样本抽取后均保存在 4℃ 冰箱, 并使用保温箱转移至实验室, 离心机 3000 r 8 min 离心后, 抽取上层血清至 EP 管内保存在 -80℃ 冰箱中。

### 2.2.3. 颈部血管超声评估

受试者的颈动脉超声检查结果来自青岛大学附属医院超声科, 根据检查结果, 颈动脉斑块强回声定义为稳定斑块, 颈动脉斑块低回声或混合回声定义为不稳定斑块[17]。

### 2.2.4. 临床结局与评估

临床功能性结局使用改良 Rankin 评分(mRS)分数。发病 90 天评分分数 <3 分评定为预后良好, 评分分数 ≥3 分评定为预后差。

临床安全性结局包括 90 天内复合血管事件(中风、心肌梗死(MI)或血管性死亡)、缺血性中风、TIA、MI、血管性死亡、全因死亡。

## 2.3. 数据统计与分析

血浆样本相关实验连续性变量如符合正态分布则采用均数 ± 标准差描述, 独立样本 t 检验进行两组间比较; 如不符合正态分布则采用中位数和四分位数描述, Mann-Whitney U 检验进行两组间比较。分类变量采用频数和百分比(%)描述,  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验进行两组间比较。采用 Logistic 回归模型探讨血浆 ACSL4 水平与相关危险因素与临床结局的关系。将单因素分析中  $P < 0.1$  的变量纳入多因素 logistic 回归模型。我们将 ACSL4\_T1、ACSL4\_T2 及 ACSL4 变化值分别与其他有意义的危险因素构建不同的预测模型, 进行了多变量逻辑回归分析, 以评估血浆 ACSL4 浓度和变化趋势对不同结局的影响。使用受试者工作特性(ROC)曲线分析和曲线下面积(AUC)预测 ACSL4 在不同结局中的诊断价值。本研究中的统计分析均采用 SPSS 25.0 软件和 GraphPad Prism version 9.3.0 (345), 差异的显著性设定为  $P < 0.05$ 。

## 3. 结果

### 3.1. 基线特征

包括 146 名大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中患者和 122 名健康对照在内共 268 名受试者被纳入我们的研究, 比较两组间的一般资料基线特征(见表 1)。实验室检验和 ACSL4 水平方面可以看到显著差异(图 1(a))。所有受试者平均年龄为 64 岁, 其中男性 159 例。LAA 型脑梗死组患者中位年龄 69 岁, 61.64% 为男性, 与健康对照组相比, LAA 型脑梗死组患者的高血压病史、血脂异常、TNI、基线血糖、BUN、WBC、TC、LDL、糖化血红蛋白、ACSL4\_T1 和 ACSL4\_T2 水平比较高( $P < 0.05$ ), 两组间其他临床资料无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3.2. ACSL4 对大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的预测价值

使用单因素 logistics 回归分析筛选出高血压病史、血脂异常病史、高尿酸血症病史、基线血糖、BUN、WBC、TC、LDL、糖化血红蛋白、ACSL4\_T1 作为大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的危险因素。模型共线性分析显示上述数据 VIF 值均 <5, 表示上述数据均不具有共线性, 将上述数据指标纳入多变量 logistics 回归分析。在对高血压病史、血脂异常病史、高尿酸血症病史、基线血糖、BUN、WBC、TC、LDL、糖化血红蛋白进行调整后, ACSL4\_T1 可以作为大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的独立危险因素( $P < 0.05$ ) (图 2(a))。

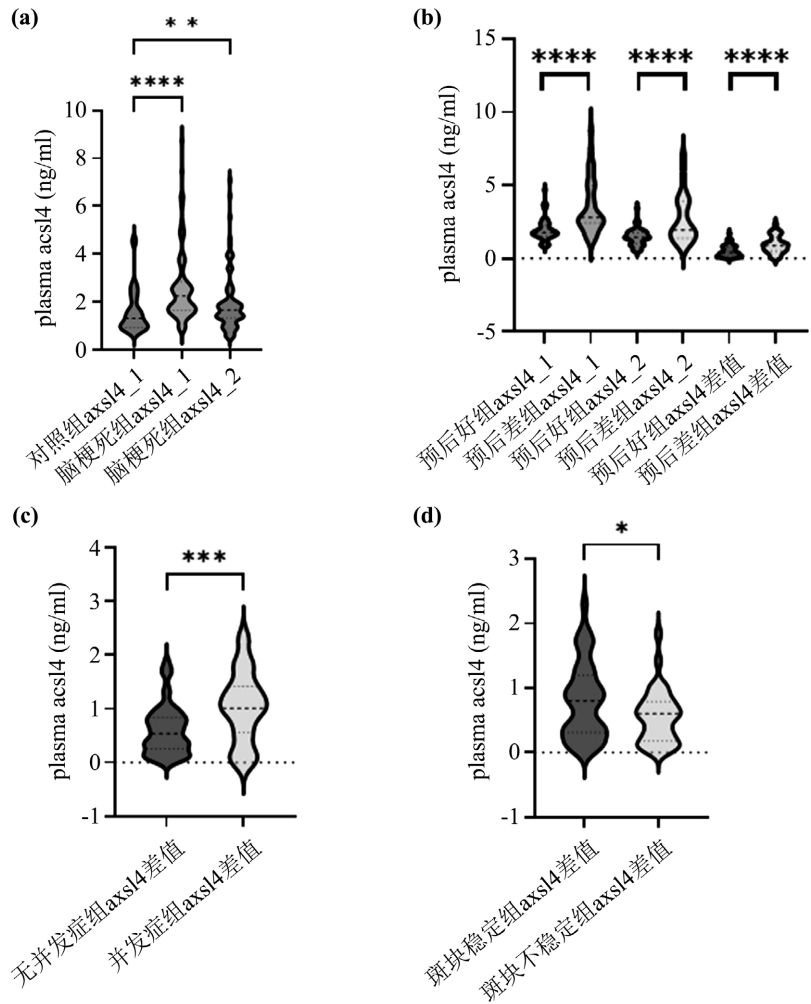
**Table 1.** Comparison of baseline data between the LAA-AIS group and the control group**表 1.** LAA 型脑梗死组与对照组的基线资料比较

|                                   | 总人数<br>(n = 268)     | LAA 型脑梗死组<br>(n = 146) | 对照组<br>(n = 122)     | P 值               |
|-----------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|
| 男性(例, %)                          | 159 (59.33%)         | 90 (61.64%)            | 69 (56.56%)          | 0.399             |
| 年龄(岁, mean $\pm$ SD)              | 64.11 $\pm$ 9.04     | 64.78 $\pm$ 8.35       | 63.31 $\pm$ 9.77     | 0.192             |
| 高血压(例, %)                         | 164 (61.19%)         | 104 (71.23%)           | 60 (49.18%)          | <b>&lt;0.001*</b> |
| 糖尿病(例, %)                         | 98 (36.57%)          | 60 (41.10%)            | 38 (31.15%)          | 0.092             |
| 高脂血症(例, %)                        | 73 (27.24%)          | 50 (34.25%)            | 23 (18.85%)          | <b>0.005*</b>     |
| 冠心病(例, %)                         | 35 (13.06%)          | 14 (9.59%)             | 21 (17.21%)          | 0.065             |
| 高尿酸血症(例, %)                       | 29 (10.82%)          | 22 (15.07%)            | 7 (5.74%)            | <b>0.014*</b>     |
| 脑血管病(例, %)                        | 68 (25.37%)          | 34 (23.29%)            | 34 (27.87%)          | 0.391             |
| 吸烟(例, %)                          | 79 (29.48%)          | 48 (32.88%)            | 31 (25.41%)          | 0.182             |
| 饮酒(例, %)                          | 57 (21.27%)          | 32 (21.92%)            | 25 (20.49%)          | 0.776             |
| TNI (ng/ml, median, IQR)          | 0.001 (0.000, 0.009) | 0.002 (0.001, 0.007)   | 0.000 (0.000, 0.010) | <b>&lt;0.001*</b> |
| BNP (pg/ml, median, IQR)          | 18.30 (13.35, 49.20) | 19.20 (13.43, 59.38)   | 17.40 (13.28, 37.83) | 0.182             |
| AST (U/L, median, IQR)            | 25.95 (21.87, 30.41) | 26.00 (22.18, 28.47)   | 25.84 (21.22, 31.28) | 0.35              |
| ALT (U/L, median, IQR)            | 21.70 (17.20, 28.10) | 21.30 (17.35, 28.63)   | 22.00 (17.08, 27.55) | 0.864             |
| 白蛋白(g/L, mean $\pm$ SD)           | 43.17 $\pm$ 4.75     | 43.62 $\pm$ 5.02       | 42.64 $\pm$ 4.36     | 0.095             |
| 基线血糖(mmol/L, median, IQR)         | 7.27 (5.86, 9.06)    | 7.46 (6.33, 9.72)      | 6.70 (5.51, 8.56)    | <b>&lt;0.001*</b> |
| 尿素氮(mmol/L, mean $\pm$ SD)        | 5.87 $\pm$ 1.70      | 6.07 $\pm$ 1.69        | 5.63 $\pm$ 1.69      | <b>0.036*</b>     |
| 肌酐( $\mu$ mol/L, mean $\pm$ SD)   | 71.10 $\pm$ 15.48    | 69.72 $\pm$ 14.36      | 72.75 $\pm$ 16.63    | 0.11              |
| 总胆红素( $\mu$ mol/L, mean $\pm$ SD) | 12.46 $\pm$ 4.76     | 12.83 $\pm$ 5.03       | 12.03 $\pm$ 4.39     | 0.167             |
| 白细胞计数( $10^9$ /L, mean $\pm$ SD)  | 7.27 $\pm$ 1.95      | 7.49 $\pm$ 1.83        | 7.00 $\pm$ 2.07      | <b>0.039*</b>     |
| 血小板计数( $10^9$ /L, mean $\pm$ SD)  | 225.61 $\pm$ 53.43   | 229.73 $\pm$ 50.43     | 220.69 $\pm$ 56.64   | 0.168             |
| C 反应蛋白(mg/L, median, IQR)         | 0.50 (0.00, 2.36)    | 0.50 (0.00, 1.71)      | 0.00 (0.00, 2.64)    | 0.09              |
| 国际标准化比值(INR, mean $\pm$ SD)       | 1.07 $\pm$ 0.10      | 1.08 $\pm$ 0.10        | 1.06 $\pm$ 0.10      | 0.098             |
| 纤维蛋白原(g/L, mean $\pm$ SD)         | 2.96 $\pm$ 0.57      | 3.01 $\pm$ 0.59        | 2.90 $\pm$ 0.55      | 0.143             |
| D2 聚体(median, IQR)                | 255.0 (210.0, 410.0) | 250.0 (207.5, 420.0)   | 265.0 (220.0, 365.0) | 0.801             |
| 空腹血糖(ng/ml, median, IQR)          | 5.28 (4.74, 6.67)    | 5.36 (4.73, 6.82)      | 5.28 (4.75, 6.29)    | 0.434             |
| 甘油三酯(mmol/L, mean $\pm$ SD)       | 1.15 $\pm$ 0.49      | 1.11 $\pm$ 0.42        | 1.20 $\pm$ 0.56      | 0.132             |
| 总胆固醇(mmol/L, mean $\pm$ SD)       | 4.28 $\pm$ 1.21      | 4.43 $\pm$ 1.38        | 4.10 $\pm$ 0.97      | <b>0.02*</b>      |
| HDL (mmol/L, mean $\pm$ SD)       | 1.09 $\pm$ 0.24      | 1.09 $\pm$ 0.23        | 1.09 $\pm$ 0.24      | 0.955             |
| LDL (mmol/L, mean $\pm$ SD)       | 2.54 $\pm$ 0.94      | 2.66 $\pm$ 1.06        | 2.39 $\pm$ 0.74      | <b>0.014*</b>     |

续表

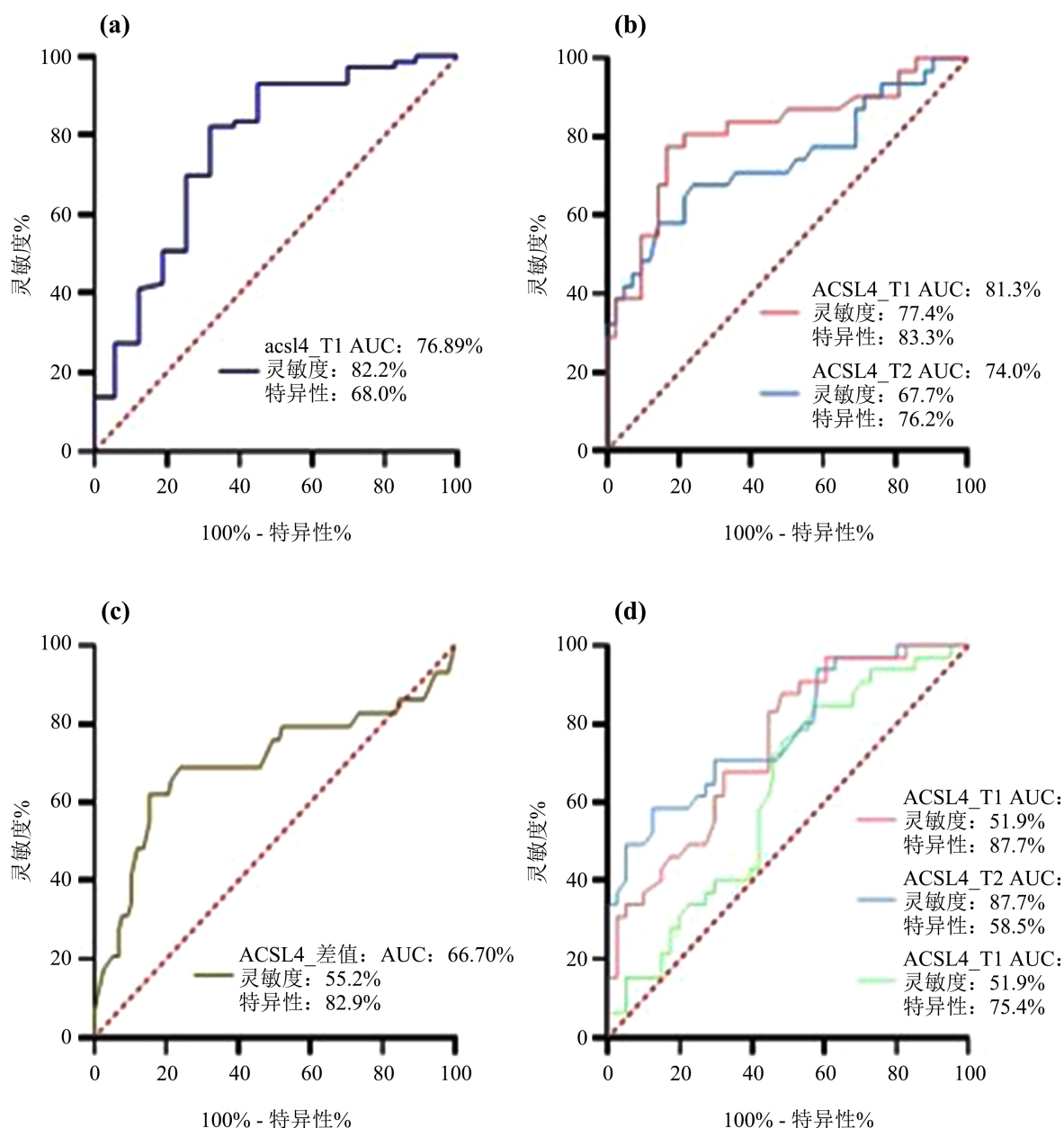
|                               |                         |                         |                         |                   |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| LPA (mg/L, median, IQR)       | 143.0 (64.0, 286.0)     | 185.0 (62.3, 339.0)     | 119.5 (64.0, 213.0)     | 0.104             |
| 糖化血红蛋白(% , median, IQR)       | 6.05 (5.60, 7.08)       | 6.30 (5.60, 7.70)       | 5.85 (5.40, 6.35)       | <b>0.001*</b>     |
| 同型半胱氨酸(μmol/L, median, IQR)   | 10.80 (9.46, 13.20)     | 11.19 (9.89, 14.53)     | 10.74 (9.32, 12.70)     | 0.222             |
| ACSL4_T1 (ng/ml, median, IQR) | 1.70 (1.20, 2.58)       | 2.24 (1.64, 2.84)       | 1.31 (0.93, 2.15)       | <b>&lt;0.001*</b> |
| ACSL4_T2 (ng/ml, median, IQR) | 1.49 (1.01, 2.44)       | 1.65 (1.33, 2.15)       | 1.31 (0.93, 2.15)       | <b>0.021*</b>     |
| 铁蛋白_T1 (ng/ml, median, IQR)   | 191.9 (106.05, 304.70)  | 169.30 (105.35, 304.55) | 210.15 (112.85, 311.65) | 0.485             |
| 铁蛋白_T2 (ng/ml, median, IQR)   | 196.55 (133.23, 299.13) | 182.8 (116.00, 279.73)  | 210.15 (112.85, 311.65) | 0.65              |

缩写: TNI: 高敏肌钙蛋白; BNP: 心房脑钠肽; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; LPA: 脂蛋白 a; ACSL4: 酰基辅酶 a 合酶。注: \*P < 0.05。下表同。



(a) LAA 型脑梗死组与对照组的 ACSL4 水平比较; (b) 不同功能结局的 ACSL4 水平比较; (c) 不同安全结局的 ACSL4 水平比较; (d) 不同斑块稳定性的 ACSL4 水平比较。注: \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001, \*\*\*\*P < 0.0001。

**Figure 1.** Comparison of ACSL4 levels in different groups  
**图 1.** ACSL4 水平在不同分组中的比较



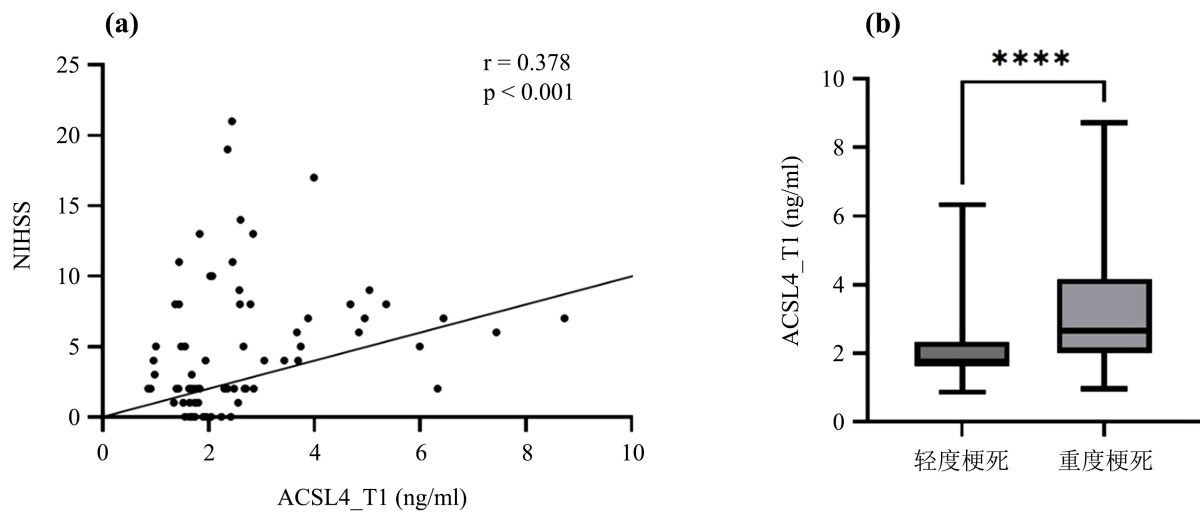
(a) ACSL4\_T1 预测 LAA 型脑卒中发病情况的 ROC 曲线图; (b) ACSL4\_T1、ACSL4\_T2 预测功能结局的 ROC 曲线图; (c) ACSL4 差值预测安全结局的 ROC 曲线图; (d) ACSL4\_T1、ACSL4\_T2、ACSL4 差值预测斑块稳定性的 ROC 曲线图。

**Figure 2.** ROC curves of ACSL4 for predicting different clinical outcomes

**图 2.** ACSL4 预测不同临床结局的 ROC 曲线图

### 3.3. ACSL4 与大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中严重程度的关系

观察到血清 ACSL4 水平与 NIHSS 评分( $r = 0.378$ ,  $P < 0.001$ )之间的关系(图 3(a)), 然后将 LAA 型脑梗死组分为轻度梗死组(NIHSS 评分  $\leq 3$  分,  $n = 72$ )和重度梗死组(NIHSS 评分  $> 3$  分,  $n = 74$ )。与轻度梗死组(1.77 (1.63, 2.34))相比, 重度梗死组(2.66 (2.01, 4.16))的血浆 ACSL4 水平更高( $P < 0.001$ ), 同时变化值更大(0.88 (0.58, 1.24) vs 0.37 (0.12, 0.79),  $P < 0.001$ ) (图 3(b))。



(a) 脑梗死组 CXCL16 与脑梗死严重程度的相关性研究; (b) 轻度(NIHSS 评分  $\leq 3$  分)和重度(NIHSS 评分  $> 3$  分)脑梗死组血浆 ACSL4 水平。注: \*\*\*\* $P < 0.0001$ 。

**Figure 3.** The relationship between ACSL4 and severity in the LAA-AIS group  
**图 3.** 脑梗死组 ACSL4 与严重程度之间的关系

### 3.4. ACSL4 与出院 3 个月后功能结局的情况

在患者出院 3 个月后, LAA 型梗死组根据功能结局分为两组包括预后良好组(mRS 评分  $< 3$  分)和预后较差组(mRS 评分  $\geq 3$  分), 分析患者一般资料(见表 2)。共有 62 名患者出现较差的功能结局。预后较差的患者中, T1 (2.79 (2.44, 4.95) vs 1.77 (1.55, 2.30,  $P < 0.001$ )及 T2 (1.94 (1.38, 3.93) vs 1.44 (1.03, 1.76),  $P < 0.001$ )的 ACSL4 值均高于预后较好的患者(图 1(b))。将两组患者的 ACSL4 变化值进行比较, 预后较差的患者明显高于预后较好的患者( $0.93 \pm 0.58$  vs  $0.52 \pm 0.41$ ,  $P < 0.001$ )(图 1(b))。此外, 预后差组的年龄、冠心病史、饮酒史、基线 NIHSS 评分、TNI、BNP、BUN、WBC、INR、TG、LDL、糖化血红蛋白、同型半胱氨酸都具有统计学差异( $P < 0.05$ )。其他临床数据两组间无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**Table 2.** Baseline data of patients with different functional outcomes  
**表 2.** 不同功能结局患者的基线资料

|                      | 总人数(n = 146)     | 预后差组(n = 62)     | 预后好组(n = 84)     | P 值        |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------|
| 男性(例, %)             | 90 (61.64%)      | 42 (67.74%)      | 48 (77.42%)      | 0.193      |
| 年龄(岁, mean $\pm$ SD) | 64.78 $\pm$ 8.35 | 68.10 $\pm$ 6.29 | 62.33 $\pm$ 8.89 | $<0.001^*$ |
| 高血压(例, %)            | 104 (71.23%)     | 48 (77.42%)      | 56 (90.32%)      | 0.156      |
| 糖尿病(例, %)            | 60 (41.10%)      | 20 (32.26%)      | 40 (64.52%)      | 0.062      |
| 高脂血症(例, %)           | 50 (34.25%)      | 24 (38.71%)      | 26 (41.94%)      | 0.329      |
| 冠心病(例, %)            | 14 (9.59%)       | 2 (3.23%)        | 12 (19.35%)      | 0.025*     |
| 高尿酸血症(例, %)          | 22 (15.07%)      | 8 (12.90%)       | 14 (22.58%)      | 0.53       |
| 脑血管病(例, %)           | 34 (23.29%)      | 18 (29.03%)      | 16 (25.80%)      | 0.158      |
| 吸烟(例, %)             | 48 (32.88%)      | 22 (35.48%)      | 26 (41.94%)      | 0.565      |

续表

|                                    |                         |                         |                         |         |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| 饮酒(例, %)                           | 32 (21.92%)             | 8 (12.90%)              | 24 (38.71%)             | 0.024*  |
| 基线 NIHSS 评分(分, median, IQR)        | 4.0 (2.0, 8.0)          | 8.0 (5.0, 10.0)         | 2.0 (1.0, 4.0)          | <0.001* |
| TNI (ng/ml, median, IQR)           | 0.002 (0.001, 0.007)    | 0.004 (0.002, 0.011)    | 0.002 (0.001, 0.006)    | 0.013*  |
| BNP (pg/ml, median, IQR)           | 19.20 (13.43, 59.38)    | 32.70 (15.20, 101.60)   | 17.65 (12.70, 44.10)    | 0.003*  |
| AST (U/L, median, IQR)             | 26.00 (22.18, 28.47)    | 26.20 (22.72, 28.86)    | 24.43 (21.13, 28.34)    | 0.438   |
| ALT (U/L, median, IQR)             | 21.30 (17.35, 28.63)    | 23.40 (18.60, 29.60)    | 20.90 (16.70, 28.10)    | 0.081   |
| 白蛋白(g/L, mean $\pm$ SD)            | 43.62 $\pm$ 5.02        | 43.29 $\pm$ 5.41        | 43.86 $\pm$ 4.73        | 0.505   |
| 基线血糖(mmol/L, median, IQR)          | 7.46 (6.33, 9.72)       | 7.25 (6.00, 9.82)       | 7.79 (6.57, 9.59)       | 0.123   |
| BUN (mmol/L, median, IQR)          | 5.80 (5.03, 7.14)       | 6.20 (5.13, 8.08)       | 5.58 (4.68, 6.53)       | 0.034*  |
| Cr ( $\mu$ mol/L, median, IQR)     | 70.10 (58.68, 78.73)    | 66.90 (56.10, 81.20)    | 70.60 (61.50, 78.60)    | 0.476   |
| Tbil ( $\mu$ mol/L, mean $\pm$ SD) | 12.83 $\pm$ 5.03        | 12.61 $\pm$ 4.59        | 12.99 $\pm$ 5.36        | 0.659   |
| WBC ( $10^9$ /L, mean $\pm$ SD)    | 7.49 $\pm$ 1.83         | 8.07 $\pm$ 1.79         | 7.07 $\pm$ 1.75         | 0.001*  |
| PLT ( $10^9$ /L, median, IQR)      | 224.00 (189.75, 259.25) | 210.00 (186.00, 272.00) | 224.00 (196.00, 259.00) | 0.248   |
| C 反应蛋白(mg/L, median, IQR)          | 0.50 (0.00, 2.36)       | 0.57 (0.00, 3.14)       | 0.50 (0.50, 1.23)       | 0.161   |
| INR (mean $\pm$ SD)                | 1.08 $\pm$ 0.10         | 1.12 $\pm$ 0.09         | 1.05 $\pm$ 0.11         | <0.001* |
| 纤维蛋白原(g/L, mean $\pm$ SD)          | 3.01 $\pm$ 0.59         | 3.06 $\pm$ 0.70         | 2.97 $\pm$ 0.51         | 0.461   |
| D2 聚体(median, IQR)                 | 255.0 (210.0, 410.0)    | 250.0 (200.0, 460.0)    | 250.0 (210.0, 380.0)    | 0.414   |
| 空腹血糖(ng/ml, median, IQR)           | 5.28 (4.74, 6.67)       | 5.26 (4.60, 7.11)       | 5.55 (4.82, 6.72)       | 0.202   |
| TG (mmol/L, median, IQR)           | 1.10 (0.81, 1.46)       | 0.97 (0.73, 1.35)       | 1.22 (0.83, 1.50)       | 0.041*  |
| TC (mmol/L, mean $\pm$ SD)         | 4.43 $\pm$ 1.38         | 4.64 $\pm$ 1.51         | 4.29 $\pm$ 1.24         | 0.127   |
| HDL (mmol/L, mean $\pm$ SD)        | 1.09 $\pm$ 0.23         | 1.10 $\pm$ 0.23         | 1.08 $\pm$ 0.23         | 0.511   |
| LDL (mmol/L, mean $\pm$ SD)        | 2.66 $\pm$ 1.06         | 2.87 $\pm$ 1.20         | 2.51 $\pm$ 0.92         | 0.046*  |
| LPA (mg/L, median, IQR)            | 143.0 (64.0, 286.0)     | 192.0 (78.0, 286.0)     | 122.5 (44.0, 352.0)     | 0.181   |
| 糖化血红蛋白(%, median, IQR)             | 6.05 (5.60, 7.08)       | 6.10 (5.50, 6.50)       | 6.50 (5.60, 8.60)       | 0.006*  |
| 同型半胱氨酸( $\mu$ mol/L, median, IQR)  | 10.80 (9.46, 13.20)     | 11.46 (10.27, 15.49)    | 10.59 (8.90, 13.40)     | 0.037*  |
| ACSL4_T1 (ng/ml, median, IQR)      | 1.70 (1.20, 2.58)       | 2.79 (2.44, 4.95)       | 1.77 (1.55, 2.30)       | <0.001* |
| ACSL4_T2 (ng/ml, median, IQR)      | 1.49 (1.01, 2.44)       | 1.94 (1.38, 3.93)       | 1.44 (1.03, 1.76)       | <0.001* |
| 铁蛋白_T1 (ng/ml, median, IQR)        | 191.9 (106.05, 304.70)  | 162.50 (124.40, 280.60) | 192.95 (101.80, 305.20) | 0.501   |
| 铁蛋白_T2 (ng/ml, median, IQR)        | 196.55 (133.23, 299.13) | 196.50 (117.10, 286.80) | 168.30 (104.50, 278.80) | 0.3     |
| ACSL4 差值(ng/ml, mean $\pm$ SD)     | 0.69 $\pm$ 0.53         | 0.93 $\pm$ 0.58         | 0.52 $\pm$ 0.41         | <0.001* |

缩写: TNI: 高敏肌钙蛋白; BNP: 心房脑钠肽; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; LPA: 脂蛋白 a; ACSL4: 酰基辅酶 a 合酶。

将其纳入二元 logistics 回归分析,单因素分析显示 ACSL4\_T1 ( $P < 0.001$ , OR: 2.983, 95% CI: 1.923~4.626)、ACSL4\_T2 ( $P < 0.001$ , OR: 3.078, 95% CI: 1.907~4.968)、ACSL4 变化值( $P < 0.001$ , OR: 5.499, 95% CI: 2.546~11.877)均有显著意义(表 3)。为避免三者的相互影响,我们将其分别纳入三个模型进行分析,结果显示 ACSL4\_T1 ( $P < 0.001$ , OR: 2.856, 95% CI: 1.667~4.893)、ACSL4\_T2 ( $P < 0.001$ , OR: 4.715, 95% CI: 2.206~10.077)均有显著意义,而 ACSL4 变化值( $P < 0.185$ )并无意义(表 3)。

**Table 3.** Logistic regression analysis of prognostic risk factors

**表 3.** 预后相关危险因素的 logistics 回归分析

|             | 预后相关危险因素的 logistics 回归分析 |              |                   |            |             |                   |            |              |                   |            |             |                   |
|-------------|--------------------------|--------------|-------------------|------------|-------------|-------------------|------------|--------------|-------------------|------------|-------------|-------------------|
|             | 单因素                      |              |                   | 多因素 model1 |             |                   | 多因素 model2 |              |                   | 多因素 model3 |             |                   |
|             | OR                       | 95% CI       | P 值               | OR         | 95% CI      | P 值               | OR         | 95% CI       | P 值               | OR         | 95% CI      | P 值               |
| 年龄          | 1.102                    | 1.049~1.157  | <b>&lt;0.001*</b> | 1.078      | 0.979~1.187 | 0.124             | 1.066      | 0.963~1.179  | 0.217             | 1.114      | 1.024~1.212 | 0.012*            |
| 冠心病史        | 0.2                      | 0.043~0.929  | <b>0.04*</b>      | 0.31       | 0.020~4.767 | 0.401             | 0.323      | 0.021~4.893  | 0.415             | 0.105      | 0.005~2.134 | 0.143             |
| 饮酒史         | 0.37                     | 0.154~0.893  | <b>0.027*</b>     | 0.302      | 0.052~1.759 | 0.183             | 0.198      | 0.030~1.323  | 0.095             | 0.352      | 0.082~1.508 | 0.16              |
| 基线 NIHSS 评分 | 1.482                    | 1.297~1.694  | <b>&lt;0.001*</b> | 1.428      | 1.183~1.724 | <b>&lt;0.001*</b> | 1.511      | 1.236~1.848  | <b>&lt;0.001*</b> | 1.487      | 1.225~1.805 | <b>&lt;0.001*</b> |
| BNP         | 1.011                    | 1.004~1.017  | <b>0.001*</b>     | 1.019      | 1.008~1.030 | <b>0.001*</b>     | 1.019      | 1.008~1.031  | <b>0.001*</b>     | 1.012      | 1.005~1.021 | <b>0.017*</b>     |
| BUN         | 1.256                    | 1.027~1.538  | <b>0.027*</b>     | 1.026      | 0.706~1.490 | 0.894             | 1.139      | 0.761~1.705  | 0.528             | 1.01       | 0.724~1.410 | 0.953             |
| WBC         | 1.373                    | 1.127~1.673  | <b>0.002*</b>     | 1.598      | 1.093~2.338 | <b>0.016*</b>     | 1.591      | 1.079~2.346  | 0.19              | 1.554      | 1.108~2.180 | <b>0.011*</b>     |
| TG          | 0.511                    | 0.229~1.139  | 0.101             | /          | /           | /                 | /          | /            | /                 | /          | /           | /                 |
| LDL         | 1.398                    | 1.015~1.925  | <b>0.04*</b>      | 2.233      | 1.128~4.422 | <b>0.021*</b>     | 2.654      | 1.267~5.561  | <b>0.01*</b>      | 1.526      | 0.898~2.593 | 0.118             |
| 糖化血红蛋白      | 0.75                     | 0.605~0.931  | <b>0.009*</b>     | 0.759      | 0.478~1.206 | 0.242             | 0.891      | 0.559~1.421  | 0.628             | 0.766      | 0.508~1.154 | 0.203             |
| 同型半胱氨酸      | 1.016                    | 0.995~1.037  | 0.145             | /          | /           | /                 | /          | /            | /                 | /          | /           | /                 |
| ACSL4_T1    | 2.983                    | 1.923~4.626  | <b>&lt;0.001*</b> | 2.856      | 1.667~4.893 | <b>&lt;0.001*</b> | /          | /            | /                 | /          | /           | /                 |
| ACSL4_T2    | 3.078                    | 1.907~4.968  | <b>&lt;0.001*</b> | /          | /           | /                 | 4.715      | 2.206~10.077 | <b>&lt;0.001*</b> | /          | /           | /                 |
| ACSL4 差值    | 5.499                    | 2.546~11.877 | <b>&lt;0.001*</b> | /          | /           | /                 | /          | /            | /                 | 2.146      | 0.693~6.647 | 0.185             |

缩写: BNP: 心房脑钠肽; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; LPA: 脂蛋白 a; ACSL4: 酰基辅酶 a 合酶。

### 3.5. ACSL4 与出院 3 个月后安全结局的情况

按照患者发病后 3 个月内是否发生血管事件(中风、TIA、心肌梗死或血管性死亡的复合事件)分组, 分为并发症组和无并发症组。共有 29 名患者出现不良安全结局, 有不良安全结局的患者 ACSL4 变化值 (1.01 (0.55, 1.42) vs 0.54 (0.26, 0.84),  $P = 0.001$ ) 高于没有不良结局的患者(图 1(c)), ACSL4\_1 (2.79 (2.44, 4.95) vs 1.77 (1.55, 2.30),  $P = 0.071$ ) 与 ACSL4\_2 (2.79 (2.44, 4.95) vs 1.77 (1.55, 2.30),  $P = 0.926$ ) 均无意义。此外, 仅有尿酸具有统计学意义( $P = 0.045$ ), 其他临床数据两组间无统计学意义( $P > 0.05$ ) (表 4)。

纳入二元 logistics 回归分析, 单因素分析显示, ACSL4 变化值有显著意义( $P = 0.002$ , OR: 3.216, 95% CI: 1.513~6.836) (表 5)。将有关联的危险因素纳入多因素分析构建预测发生血管事件的预测模型, 显示 ACSL4 变化值有显著意义( $P = 0.003$ , OR: 3.212, 95% CI: 1.501~6.877) (表 5)。

**Table 4.** Baseline data of patients with different safety outcomes

**表 4.** 不同安全结局患者的基线数据

|                                    | 总人数(n = 146)         | 并发症组(n = 29)         | 无并发症组(n = 117)       | P 值   |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------|
| 男性(例, %)                           | 90 (61.64%)          | 17 (58.60%)          | 73 (62.40%)          | 0.708 |
| 年龄(岁, mean $\pm$ SD)               | 64.78 $\pm$ 8.35     | 66.86 $\pm$ 7.43     | 64.26 $\pm$ 8.50     | 0.134 |
| 高血压(例, %)                          | 104 (71.23%)         | 19 (65.50%)          | 85 (72.60%)          | 0.448 |
| 糖尿病(例, %)                          | 60 (41.10%)          | 14 (48.30%)          | 46 (39.30%)          | 0.38  |
| 高脂血症(例, %)                         | 50 (34.25%)          | 11 (37.90%)          | 39 (33.30%)          | 0.64  |
| 冠心病(例, %)                          | 14 (9.59%)           | 0                    | 14 (12.00%)          | 0.073 |
| 高尿酸血症(例, %)                        | 22 (15.07%)          | 2 (6.90%)            | 20 (17.10%)          | 0.248 |
| 脑血管病(例, %)                         | 34 (23.29%)          | 4 (13.80%)           | 30 (25.60%)          | 0.177 |
| 吸烟(例, %)                           | 48 (32.88%)          | 10 (34.50%)          | 38 (32.50%)          | 0.837 |
| 饮酒(例, %)                           | 32 (21.92%)          | 7 (24.10%)           | 25 (21.40%)          | 0.747 |
| 基线 NIHSS 评分(分, median, IQR)        | 4.0 (2.0, 8.0)       | 4.0 (1.5, 7.5)       | 3.0 (2.0, 8.0)       | 0.996 |
| TNI (ng/ml, median, IQR)           | 0.002 (0.001, 0.007) | 0.002 (0.001, 0.006) | 0.003 (0.001, 0.009) | 0.767 |
| BNP (pg/ml, median, IQR)           | 19.20 (13.43, 59.38) | 22.40 (12.50, 44.40) | 18.40 (13.65, 68.00) | 0.385 |
| AST (U/L, median, IQR)             | 26.00 (22.18, 28.47) | 24.20 (21.07, 31.10) | 25.06 (22.32, 28.31) | 0.776 |
| ALT (U/L, median, IQR)             | 21.30 (17.35, 28.63) | 18.85 (21.20, 28.15) | 16.75 (21.70, 29.60) | 0.787 |
| 白蛋白(g/L, mean $\pm$ SD)            | 43.62 $\pm$ 5.02     | 43.54 $\pm$ 5.30     | 43.63 $\pm$ 4.98     | 0.929 |
| 基线血糖(mmol/L, median, IQR)          | 7.46 (6.33, 9.72)    | 6.79 (5.85, 11.50)   | 7.63 (6.44, 9.64)    | 0.415 |
| BUN (mmol/L, median, IQR)          | 5.80 (5.03, 7.14)    | 6.53 (4.71, 7.40)    | 5.72 (5.07, 7.00)    | 0.31  |
| Cr ( $\mu$ mol/L, mean $\pm$ SD)   | 69.72 $\pm$ 14.36    | 67.44 $\pm$ 11.78    | 70.28 $\pm$ 14.93    | 0.342 |
| Tbil ( $\mu$ mol/L, mean $\pm$ SD) | 12.83 $\pm$ 5.03     | 13.85 $\pm$ 5.60     | 12.57 $\pm$ 4.87     | 0.221 |
| WBC ( $10^9$ /L, mean $\pm$ SD)    | 7.49 $\pm$ 1.83      | 7.16 $\pm$ 1.44      | 7.58 $\pm$ 1.90      | 0.275 |
| PLT ( $10^9$ /L, mean $\pm$ SD)    | 229.73 $\pm$ 50.43   | 225.59 $\pm$ 50.88   | 231.00 $\pm$ 50.46   | 0.542 |

续表

|                               |                         |                         |                         |        |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| C 反应蛋白(mg/L, median, IQR)     | 0.50 (0.00, 2.36)       | 0.50 (0.00, 2.71)       | 0.50 (0.50, 1.49)       | 0.566  |
| INR (mean ± SD)               | 1.08 ± 0.10             | 1.07 ± 0.09             | 1.08 ± 0.11             | 0.464  |
| 纤维蛋白原(g/L, mean ± SD)         | 3.01 ± 0.59             | 2.94 ± 0.56             | 3.03 ± 0.60             | 0.478  |
| D2 聚体(median, IQR)            | 255.0 (210.0, 410.0)    | 270.0 (170.0, 345.0)    | 250.0 (215.0, 420.0)    | 0.183  |
| 空腹血糖(ng/ml, median, IQR)      | 5.28 (4.74, 6.67)       | 5.09 (4.70, 6.57)       | 5.42 (4.76, 7.11)       | 0.388  |
| TG (mmol/L, mean ± SD)        | 1.11 ± 0.42             | 1.07 ± 0.33             | 1.12 ± 0.44             | 0.534  |
| TC (mmol/L, mean ± SD)        | 4.43 ± 1.38             | 4.87 ± 1.44             | 4.33 ± 1.33             | 0.054  |
| HDL (mmol/L, mean ± SD)       | 1.09 ± 0.23             | 1.11 ± 0.23             | 1.08 ± 0.23             | 0.706  |
| LDL (mmol/L, mean ± SD)       | 2.66 ± 1.06             | 2.99 ± 1.11             | 2.58 ± 1.03             | 0.059  |
| LPA (mg/L, median, IQR)       | 143.0 (64.0, 286.0)     | 225.0 (64.0, 353.0)     | 184.0 (60.5, 316.0)     | 0.495  |
| 糖化血红蛋白(%, median, IQR)        | 6.05 (5.60, 7.08)       | 6.40 (5.85, 7.65)       | 6.30 (5.60, 7.80)       | 0.572  |
| 同型半胱氨酸(μmol/L, median, IQR)   | 10.80 (9.46, 13.20)     | 10.70 (9.46, 12.89)     | 11.30 (9.90, 14.91)     | 0.776  |
| 尿酸(μmol/L, mean ± SD)         | 363.85 ± 72.43          | 387.96 ± 59.05          | 357.88 ± 74.39          | 0.045* |
| ACSL4_T1 (ng/ml, median, IQR) | 1.70 (1.20, 2.58)       | 2.48 (1.90, 3.68)       | 2.07 (1.64, 2.69)       | 0.071  |
| ACSL4_T2 (ng/ml, median, IQR) | 1.49 (1.01, 2.44)       | 1.57 (1.15, 2.45)       | 1.65 (1.34, 1.99)       | 0.926  |
| 铁蛋白_T1 (ng/ml, median, IQR)   | 191.9 (106.05, 304.70)  | 192.60 (132.80, 257.85) | 164.40 (104.30, 305.20) | 0.992  |
| 铁蛋白_T2 (ng/ml, median, IQR)   | 196.55 (133.23, 299.13) | 182.80 (133.10, 242.30) | 182.80 (110.10, 284.65) | 0.918  |
| ACSL4 差值(ng/ml, mean ± SD)    | 0.69 ± 0.53             | 0.97 ± 0.62             | 0.62 ± 0.48             | 0.005* |

缩写: TNI: 高敏肌钙蛋白; BNP: 心房脑钠肽; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; LPA: 脂蛋白 a; ACSL4: 酰基辅酶 a 合酶。

**Table 5.** Logistics regression analysis of risk factors related to safety outcomes

**表 5.** 安全结局相关危险因素 logistics 回归分析

|          | 单因素   |             |        | 多因素   |             |        |
|----------|-------|-------------|--------|-------|-------------|--------|
|          | OR    | 95% CI      | P 值    | OR    | 95% CI      | P 值    |
| 尿酸       | 1.006 | 1.000~1.012 | 0.048* | 1.006 | 0.999~1.013 | 0.055  |
| ACSL4 差值 | 3.216 | 1.513~6.836 | 0.002* | 3.212 | 1.501~6.877 | 0.003* |

**3.6. ACSL4 与颈动脉斑块稳定性的情况**

按照患者的颈动脉斑块稳定性分组, 分为斑块稳定组和斑块不稳定组。共有 65 名患者斑块稳定性较差, 斑块稳定性差的患者 ACSL4\_1 (1.83 (1.44, 2.44) vs 2.59 (1.80, 3.94),  $P < 0.001$ )、ACSL4\_2 (1.35 (0.88, 1.84) vs 1.84 (1.44, 3.38),  $P < 0.001$ )、ACSL4 变化值(0.80 (0.31, 1.20) vs 0.60 (0.18, 0.79),  $P = 0.012$ )均高于斑块稳定性好的患者(图 1(d))。此外, 患者的冠心病病史( $P = 0.033$ )与脑血管病病史( $P = 0.005$ )均有差异, 其余临床数据两组间无统计学意义(表 6)。

**Table 6.** Baseline data of patients with different plaque stabilities**表 6.** 不同斑块稳定性患者的基线数据

|                                    | 总人数(n = 146)            | 斑块不稳定组(n = 65)          | 斑块稳定组(n = 81)           | P 值    |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------|
| 男性(例, %)                           | 90 (61.64%)             | 44 (67.7)               | 46 (56.8%)              | 0.178  |
| 年龄(岁, median, IQR)                 | 66.00 (60.00, 71.25)    | 66.00 (55.00, 72.00)    | 67.00 (63.00, 71.00)    | 0.183  |
| 高血压(例, %)                          | 104 (71.23%)            | 49 (75.4%)              | 55 (67.9%)              | 0.321  |
| 糖尿病(例, %)                          | 60 (41.10%)             | 28 (43.1%)              | 32 (39.5%)              | 0.663  |
| 高脂血症(例, %)                         | 50 (34.25%)             | 24 (36.9%)              | 26 (32.1%)              | 0.542  |
| 冠心病(例, %)                          | 14 (9.59%)              | 10 (15.4%)              | 4 (4.9%)                | 0.033* |
| 高尿酸血症(例, %)                        | 22 (15.07%)             | 6 (9.2%)                | 16 (19.8%)              | 0.307  |
| 脑血管病(例, %)                         | 34 (23.29%)             | 8 (12.3%)               | 26 (32.1%)              | 0.005* |
| 吸烟(例, %)                           | 48 (32.88%)             | 26 (40.0%)              | 22 (27.2%)              | 0.101  |
| 饮酒(例, %)                           | 32 (21.92%)             | 16 (19.8%)              | 16 (24.6%)              | 0.48   |
| 基线 NIHSS 评分(分, median, IQR)        | 4.0 (2.0, 8.0)          | 2.0 (1.5, 8.0)          | 4.0 (2.0, 7.0)          | 0.557  |
| TNI (ng/ml, median, IQR)           | 0.002 (0.001, 0.007)    | 0.004 (0.001, 0.010)    | 0.002 (0.001, 0.006)    | 0.193  |
| BNP (pg/ml, median, IQR)           | 19.20 (13.43, 59.38)    | 22.40 (12.30, 77.10)    | 19.20 (13.80, 56.00)    | 0.981  |
| AST (U/L, median, IQR)             | 26.00 (22.18, 28.47)    | 24.20 (21.71, 28.34)    | 26.20 (22.63, 28.86)    | 0.345  |
| ALT (U/L, median, IQR)             | 21.30 (17.35, 28.63)    | 21.20 (17.00, 27.50)    | 22.50 (18.15, 29.60)    | 0.325  |
| 白蛋白(g/L, mean $\pm$ SD)            | 43.62 $\pm$ 5.02        | 43.54 $\pm$ 5.53        | 43.68 $\pm$ 4.61        | 0.867  |
| 基线血糖(mmol/L, median, IQR)          | 7.46 (6.33, 9.72)       | 7.46 (6.28, 9.76)       | 7.56 (6.45, 9.80)       | 0.576  |
| BUN (mmol/L, median, IQR)          | 5.80 (5.03, 7.14)       | 5.80 (5.15, 6.83)       | 5.73 (4.45, 7.40)       | 0.906  |
| Cr ( $\mu$ mol/L, median, IQR)     | 70.10 (58.68, 78.73)    | 72.00 (62.10, 78.85)    | 66.07 (56.20, 79.65)    | 0.241  |
| Tbil ( $\mu$ mol/L, mean $\pm$ SD) | 12.83 $\pm$ 5.03        | 13.40 $\pm$ 5.19        | 12.37 $\pm$ 4.88        | 0.221  |
| WBC ( $10^9$ /L, mean $\pm$ SD)    | 7.49 $\pm$ 1.83         | 7.74 $\pm$ 2.02         | 7.30 $\pm$ 1.65         | 0.13   |
| PLT ( $10^9$ /L, median, IQR)      | 224.00 (189.75, 259.25) | 224.00 (190.00, 264.00) | 221.00 (187.50, 258.00) | 0.738  |
| C 反应蛋白(mg/L, median, IQR)          | 0.50 (0.00, 2.36)       | 0.50 (0.00, 2.24)       | 0.51 (0.25, 1.45)       | 0.876  |
| INR (mean $\pm$ SD)                | 1.08 $\pm$ 0.10         | 1.08 $\pm$ 0.11         | 1.08 $\pm$ 0.10         | 0.681  |
| 纤维蛋白原(g/L, mean $\pm$ SD)          | 3.01 $\pm$ 0.59         | 2.95 $\pm$ 0.61         | 3.06 $\pm$ 0.58         | 0.306  |
| D2 聚体(median, IQR)                 | 255.0 (210.0, 410.0)    | 260.0 (200.0, 460.0)    | 250.0 (215.0, 400.0)    | 0.717  |
| 空腹血糖(ng/ml, median, IQR)           | 5.28 (4.74, 6.67)       | 5.13 (4.70, 6.92)       | 5.50 (4.82, 6.90)       | 0.565  |
| TG (mmol/L, median, IQR)           | 1.10 (0.81, 1.46)       | 1.10 (0.81, 1.47)       | 1.12 (0.78, 1.46)       | 0.89   |
| TC (mmol/L, mean $\pm$ SD)         | 4.43 $\pm$ 1.38         | 4.35 $\pm$ 1.21         | 4.50 $\pm$ 1.49         | 0.476  |
| HDL (mmol/L, mean $\pm$ SD)        | 1.09 $\pm$ 0.23         | 1.09 $\pm$ 0.20         | 1.09 $\pm$ 0.25         | 0.981  |

续表

|                               |                         |                         |                         |         |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| LDL (mmol/L, mean ± SD)       | 2.66 ± 1.06             | 2.62 ± 0.96             | 2.69 ± 1.13             | 0.68    |
| LPA (mg/L, median, IQR)       | 143.0 (64.0, 286.0)     | 189.0 (74.0, 365.0)     | 157.0 (54.0, 285.0)     | 0.089   |
| 糖化血红蛋白(% , median, IQR)       | 6.05 (5.60, 7.08)       | 6.40 (5.60, 8.35)       | 6.30 (5.60, 7.80)       | 0.57    |
| 同型半胱氨酸(μmol/L, median, IQR)   | 10.80 (9.46, 13.20)     | 11.50 (10.26, 13.35)    | 10.50 (8.80, 15.30)     | 0.281   |
| 尿酸(μmol/L, mean ± SD)         | 363.85 ± 72.43          | 357.90 ± 73.22          | 368.63 ± 71.88          | 0.375   |
| ACSL4_T1 (ng/ml, median, IQR) | 1.70 (1.20, 2.58)       | 1.83 (1.44, 2.44)       | 2.59 (1.80, 3.94)       | <0.001* |
| ACSL4_T2 (ng/ml, median, IQR) | 1.49 (1.01, 2.44)       | 1.35 (0.88, 1.84)       | 1.84 (1.44, 3.38)       | <0.001* |
| 铁蛋白_T1 (ng/ml, median, IQR)   | 191.9 (106.05, 304.70)  | 194.80 (132.80, 304.60) | 160.70 (104.30, 298.40) | 0.291   |
| 铁蛋白_T2 (ng/ml, median, IQR)   | 196.55 (133.23, 299.13) | 203.90 (139.20, 303.20) | 180.00 (104.50, 250.20) | 0.125   |
| ACSL4 差值(ng/ml, mean ± SD)    | 0.69 ± 0.53             | 0.56 ± 0.42             | 0.80 ± 0.58             | 0.012*  |

缩写: TNI: 高敏肌钙蛋白; BNP: 心房脑钠肽; AST: 谷草转氨酶; ALT: 谷丙转氨酶; HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白; LPA: 脂蛋白 a; ACSL4: 酰基辅酶 a 合酶。

将其纳入二元 logistics 回归分析显示, T1 (P < 0.001, OR: 0.388, 95% CI: 0.251~0.601)、T2 (P < 0.001, OR: 0.255, 95% CI: 0.138~0.470)以及 ACSL4 变化值(P = 0.007, OR: 0.384, 95% CI: 0.192~0.768)有显著意义(表 7)。将有关联的危险因素分别与 T1、T2 测定的 ACSL4 浓度以及变化值纳入多因素分析构建斑块稳定性差的预测模型, 显示 T1 (P < 0.001, OR: 0.384, 95% CI: 0.239~0.618)、T2 (P < 0.001, OR: 0.256, 95% CI: 0.135~0.486)及变化值(P = 0.01, OR: 0.383, 95% CI: 0.184~0.796)均有显著意义(表 7)。

**Table 7.** Logistic regression analysis of risk factors related to plaque stability  
**表 7.** 斑块稳定性相关危险因素的 logistics 回归分析

|          | 单因素   |              |                   | 多因素 model1 |              |                   | 多因素 model2 |              |                   | 多因素 model3 |              |               |
|----------|-------|--------------|-------------------|------------|--------------|-------------------|------------|--------------|-------------------|------------|--------------|---------------|
|          | OR    | 95% CI       | P 值               | OR         | 95% CI       | P 值               | OR         | 95% CI       | P 值               | OR         | 95% CI       | P 值           |
| 冠心病      | 3.5   | 1.044~11.738 | <b>0.042*</b>     | 4.495      | 1.111~18.189 | <b>0.035*</b>     | 4.568      | 1.089~19.153 | <b>0.038*</b>     | 5.169      | 1.338~19.974 | <b>0.017*</b> |
| 脑血管病     | 0.297 | 0.124~0.712  | <b>0.007*</b>     | 0.207      | 0.073~0.585  | <b>0.003*</b>     | 0.211      | 0.075~0.598  | <b>0.003*</b>     | 0.21       | 0.078~0.569  | <b>0.002*</b> |
| ACSL4-1  | 0.388 | 0.251~0.601  | <b>&lt;0.001*</b> | 0.384      | 0.239~0.618  | <b>&lt;0.001*</b> | /          | /            | /                 | /          | /            | /             |
| ACSL4-2  | 0.255 | 0.138~0.470  | <b>&lt;0.001*</b> | /          | /            | /                 | 0.256      | 0.135~0.486  | <b>&lt;0.001*</b> | /          | /            | /             |
| ACSL4 差值 | 0.384 | 0.192~0.768  | <b>0.007*</b>     | /          | /            | /                 | /          | /            | /                 | 0.383      | 0.184~0.796  | <b>0.01*</b>  |

4. 讨论

在本研究中, 首次在临床患者中检测血浆 ACSL4 水平以预测 LAA 型脑梗死的风险, 并在患者发病不同时期分别检测血浆 ACSL4 浓度及其变化趋势与患者相关临床结局的关系。研究结果表明, LAA 型

脑梗死患者的血浆 ACSL4 浓度升高, ACSL4 是 LAA 型脑梗死的独立危险因素, 且与脑卒中患者的预后密切相关, 临床功能结局、安全结局较差的患者 T1 与 T2 的血浆 ACSL4 浓度变化较大, 颈动脉斑块稳定性较差的患者 ACSL4 浓度同样存在统计学意义。

目前的研究表明, ACSL4 是铁死亡的关键生物标志物之一[6][18]。铁死亡是一种新的细胞死亡模式, 在多种疾病中起关键作用, 包括肿瘤、心血管疾病、肾损伤等[7]-[10]。在神经系统疾病中同样起关键作用, 在创伤性脑损伤中, 多项实验证明脂质过氧化介导的损伤与脑损伤有关, ACSL4 高度表达, 使用铁死亡抑制剂后可以抑制铁积累、神经元变性并减少脑损伤[19]。阿尔茨海默患者闹钟  $A\beta$  的异常折叠和聚集可能与铁死亡中的脂质过氧化有关[20], 在帕金森病中, ACSL4 通过调节花生四烯酸(AA)代谢影响  $\alpha$ -突触核蛋白形成路易体影响帕金森病的严重程度[16]。

同样的, 目前认为, 铁死亡是缺血性脑卒中的重要机制之一[21]。铁死亡抑制剂可以预防小鼠中风引起的脑缺血再灌注损伤[22]。Cui 等人的研究也表明了 ACSL4 在小鼠短暂性大脑中动脉闭塞后再灌注的时间表达模式。在局灶性缺血的早期阶段, ACSL4 的表达下调[23]。缺氧诱导因子 1- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )介导的氧和葡萄糖剥夺(OGD)后 ACSL4 表达降低, 敲低 ACSL4 可减轻缺血性脑损伤, 而 ACSL4 过表达可加剧缺血性脑损伤。Chen 等人在同样的小鼠模型中用罗格列酮(RSG)抑制 ACSL4 后, GPX4 的减少大大减弱。脑卒中后 72 h 神经功能明显改善, 脑梗死体积减少, 表明抑制 ACSL4 可以通过抑制铁死亡来促进卒中后神经功能的恢复[15]。Tuo 等人也发现, 在 I/R 期间, ACSL4 的还原可能是翻译后修饰的结果。他们还发现 ACSL4 可以介导凝血酶细胞毒性, ACSL4 抑制剂吡格列酮(PIO)可以阻断凝血酶细胞毒性。结果表明, 凝血酶可能通过促进 ACSL4 依赖性铁死亡导致神经元细胞死亡, 而 ACSL4 的减少可能有助于抑制凝血酶诱导的铁死亡[24]。这些研究表明, ACSL4 通过影响脂质过氧化调控铁死亡进程, 进一步影响缺血性卒中。

但是在缺血性卒中方面暂无相关临床研究。因此, 我们通过对 LAA 型脑梗死患者的临床数据、血液样本、颈动脉斑块进行分析, 研究 ACSL4 与大动脉粥样硬化型脑卒中之间的关系, 并进一步研究 ACSL4 与 LAA 型脑梗死患者出院 3 个月后的功能结局、安全结局以及颈动脉粥样硬化斑块稳定性之间的关系, 建立了一个 ACSL4 相关的预测模型, 用于预测脑卒中和神经功能恢复。

ACSL4 参与铁死亡进程中的脂质过氧化, 促进 AA 和其他多不饱和脂肪酸氧化, 诱导细胞死亡[25]。相关的实验研究表明, ACSL4 通过调节神经元细胞的铁死亡进程造成脑损伤[13]。同时发现 ACSL4-deficient cells 对铁死亡具有抵抗性, 在 mcao 小鼠中应用铁死亡抑制剂后, 脑损伤有显著改善[16]。这与我们的研究结果相符, 在脑梗死发病初期, 患者的血浆 ACSL4 水平对比健康对照组有显著升高, 梗死患者中病情重、预后差的患者的血浆 ACSL4 水平波动明显且浓度居高不下。

AA 代谢和 *cox-2* 表达调控是动脉粥样硬化斑块及血栓形成的关键因素。ACSL4 能够重塑细胞膜的磷脂组成, 调节类固醇生成, 并平衡类花生酸生物合成, 特异性地将 AA 和 AdA 酯化成 PE 提高细胞对铁死亡的敏感性[26]。目前有学者认为 AS 期间铁积累增加导致的铁超载触发活性氧(ROS)产生并刺激单核细胞募集, 导致血管氧化应激和斑块形成, 并在 ApoE 小鼠上证实了抑制铁死亡进程对动脉粥样硬化斑块的治疗作用[27], 部分学者认为 ACSL4 通过 TLR4/PTGS2 途径在动脉粥样硬化斑块中起调节作用, 并检测了颈动脉粥样硬化患者的斑块及血液中的基因表达, 但对于 ACSL4 是否参与调控斑块形成未能得出有效结论。我们猜测这可能是因为他们的研究纳入的人群是无症状颈动脉粥样硬化的患者[28][29]。我们将 LAA 型脑梗死患者根据有无大动脉闭塞以及颈动脉斑块稳定性分别分组进行统计, 有大动脉闭塞的患者血浆 ACSL4 水平明显高于无大动脉闭塞的患者, 斑块稳定性差的患者血浆 ACSL4 水平明显高于斑块稳定性好的患者。

本研究仍存在一些局限性。首先, 这是一项单中心、样本量有限的研究。其次, 排除标准会导致部

分重症病人未能引入, 导致病例存在选择偏倚。第三, 我们未能追踪患者颈动脉斑块的数据变化, 如果能够长期追踪患者的临床结局与安全结局, 这可能更好地帮助我们确定 ACSL4 的临床意义。

## 5. 结论

本研究通过对患者的血浆样本和临床资料进行分析, 研究了 ACSL4 在大动脉粥样硬化型脑卒中患者及健康对照组中的表达差异, 以及 ACSL4 大动脉粥样硬化型脑卒中患者的 90 天功能结局、安全结局与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系。主要结论如下:

1) 大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中患者血浆 ACSL4 水平升高, 可作为大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的独立危险因素

2) 血浆 ACSL4 水平与患者较差的 90 d 功能结局及颈动脉斑块稳定性呈正相关关系, 血浆 ACSL4 变化水平较大的患者导致较差的 90 d 安全结局及颈动脉斑块稳定性。

## 致 谢

感谢马爱军教授给予的指导及青岛大学附属医院神经内科给予的帮助。

## 基金项目

本研究获得国家自然科学基金面上项目: 82371331、81971111 的支持。

## 伦理说明

本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理批件号: QYFYWZLL30094)。

## 参考文献

- [1] Ma, Y., Zhao, X., Zhang, W., Liu, L., Wang, Y., Fang, R., *et al.* (2010) Homocysteine and Ischemic Stroke Subtype: A Relationship Study in Chinese Patients. *Neurological Research*, **32**, 636-641. <https://doi.org/10.1179/016164109x12445616596445>
- [2] Adams, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., *et al.* (1993) Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, **24**, 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- [3] Bailey, E.L., Smith, C., Sudlow, C.L.M. and Wardlaw, J.M. (2012) Pathology of Lacunar Ischemic Stroke in Humans—A Systematic Review. *Brain Pathology*, **22**, 583-591. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2012.00575.x>
- [4] Libby, P. (2021) The Changing Landscape of Atherosclerosis. *Nature*, **592**, 524-533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
- [5] Ni, T., Fu, Y., Zhou, W., Chen, M., Shao, J., Zhou, W., *et al.* (2020) Carotid Plaques and Neurological Impairment in Patients with Acute Cerebral Infarction. *PLOS ONE*, **15**, e0226961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226961>
- [6] Li, C., Sun, G., Chen, B., Xu, L., Ye, Y., He, J., *et al.* (2021) Nuclear Receptor Coactivator 4-Mediated Ferritinophagy Contributes to Cerebral Ischemia-Induced Ferroptosis in Ischemic Stroke. *Pharmacological Research*, **174**, Article ID: 105933. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105933>
- [7] Hu, Y., Li, Q. and Wang, Y. (2024) Serum ACSL4 Levels in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) and Its Association with One-Year Major Adverse Cardiovascular Events (MACE): A Prospective Cohort Study. *Medicine*, **103**, e36870. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000036870>
- [8] Wu, Y., Sun, Y., Wu, Y., Zhang, K. and Chen, Y. (2023) Predictive Value of Ferroptosis-Related Biomarkers for Diabetic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. *Acta Diabetologica*, **60**, 507-516. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-02028-1>
- [9] Zhao, P., Lv, X., Zhou, Z., Yang, X., Huang, Y. and Liu, J. (2023) Indexes of Ferroptosis and Iron Metabolism Were Associated with the Severity of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1297166. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1297166>
- [10] Yu, W., Wang, L., Liu, S., Liu, Y., Wang, S. and Sun, X. (2023) Combination of Serum ACSL4 Levels and Low-Dose 256-Slice Spiral CT Exhibits the Potential in the Early Screening of Lung Cancer. *Medicine*, **102**, e32733.

- <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032733>
- [11] Kram, H., Prokop, G., Haller, B., Gempt, J., Wu, Y., Schmidt-Graf, F., *et al.* (2022) Glioblastoma Relapses Show Increased Markers of Vulnerability to Ferroptosis. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 841418. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.841418>
  - [12] Belkaid, A., Ouellette, R.J. and Surette, M.E. (2017) 17 $\beta$ -Estradiol-Induced ACSL4 Protein Expression Promotes an Invasive Phenotype in Estrogen Receptor Positive Mammary Carcinoma Cells. *Carcinogenesis*, **38**, 402-410. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx020>
  - [13] Gubern, C., Camós, S., Ballesteros, I., Rodríguez, R., Romera, V.G., Cañadas, R., *et al.* (2013) Mirna Expression Is Modulated over Time after Focal Ischaemia: Up-Regulation of miR-347 Promotes Neuronal Apoptosis. *The FEBS Journal*, **280**, 6233-6246. <https://doi.org/10.1111/febs.12546>
  - [14] Jin, Z., Gao, W., Guo, F., Liao, S., Hu, M., Yu, T., *et al.* (2023) Ring Finger Protein 146-Mediated Long-Chain Fatty-Acid-Coenzyme 4 Ligase 4 Ubiquitination Regulates Ferroptosis-Induced Neuronal Damage in Ischemic Stroke. *Neuroscience*, **529**, 148-161. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.08.007>
  - [15] Chen, J., Yang, L., Geng, L., He, J., Chen, L., Sun, Q., *et al.* (2021) Inhibition of Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 4 Facilitates Neurological Recovery after Stroke by Regulation Ferroptosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 632354. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.632354>
  - [16] Tang, F., Zhou, L., Li, P., Jiao, L., Chen, K., Guo, Y., *et al.* (2023) Inhibition of ACSL4 Alleviates Parkinsonism Phenotypes by Reduction of Lipid Reactive Oxygen Species. *Neurotherapeutics*, **20**, 1154-1166. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01382-4>
  - [17] Picano, E. and Paterni, M. (2015) Ultrasound Tissue Characterization of Vulnerable Atherosclerotic Plaque. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**, 10121-10133. <https://doi.org/10.3390/ijms160510121>
  - [18] Yuan, H., Li, X., Zhang, X., Kang, R. and Tang, D. (2016) Identification of ACSL4 as a Biomarker and Contributor of Ferroptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **478**, 1338-1343. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.08.124>
  - [19] Kenny, E.M., Fidan, E., Yang, Q., Anthonymuthu, T.S., New, L.A., Meyer, E.A., *et al.* (2019) Ferroptosis Contributes to Neuronal Death and Functional Outcome after Traumatic Brain Injury. *Critical Care Medicine*, **47**, 410-418. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003555>
  - [20] Zhu, Z., Liu, Y., Gong, Y., Jin, W., Topchiy, E., Turdi, S., *et al.* (2021) Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase (ALDH2) Rescues Cardiac Contractile Dysfunction in an APP/PS1 Murine Model of Alzheimer's Disease via Inhibition of Acs4-Dependent Ferroptosis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 39-49. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00635-2>
  - [21] Weiland, A., Wang, Y., Wu, W., Lan, X., Han, X., Li, Q., *et al.* (2018) Ferroptosis and Its Role in Diverse Brain Diseases. *Molecular Neurobiology*, **56**, 4880-4893. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1403-3>
  - [22] Ahmad, S., Elsherbiny, N.M., Haque, R., Khan, M.B., Ishrat, T., Shah, Z.A., *et al.* (2014) Sesamin Attenuates Neurotoxicity in Mouse Model of Ischemic Brain Stroke. *NeuroToxicology*, **45**, 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.10.002>
  - [23] Cui, Y., Zhang, Y., Zhao, X., Shao, L., Liu, G., Sun, C., *et al.* (2021) ACSL4 Exacerbates Ischemic Stroke by Promoting Ferroptosis-Induced Brain Injury and Neuroinflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, **93**, 312-321. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.003>
  - [24] Tuo, Q., Liu, Y., Xiang, Z., Yan, H., Zou, T., Shu, Y., *et al.* (2022) Thrombin Induces ACSL4-Dependent Ferroptosis during Cerebral Ischemia/Reperfusion. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00917-z>
  - [25] Ding, K., Liu, C., Li, L., Yang, M., Jiang, N., Luo, S., *et al.* (2023) Acyl-CoA Synthase ACSL4: An Essential Target in Ferroptosis and Fatty Acid Metabolism. *Chinese Medical Journal*, **136**, 2521-2537. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002533>
  - [26] Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., *et al.* (2016) ACSL4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nature Chemical Biology*, **13**, 91-98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>
  - [27] Zhang, M., Yu, Z., Zhao, L. and Luo, H. (2023) Long Non-Coding RNA PVT1 Regulates Atherosclerosis Progression via the MicroRNA-106b-5p/ACSL4 Axis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **667**, 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.05.037>
  - [28] Ferronato, S., Scuro, A., Fochi, S., Orlandi, E., Gomez-Lira, M., Olivato, S., *et al.* (2018) Expression of TLR4-PTGE2 Signaling Genes in Atherosclerotic Carotid Plaques and Peripheral Blood. *Molecular Biology Reports*, **46**, 1317-1321. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4478-z>
  - [29] Ferronato, S., Scuro, A., Gomez-Lira, M., Mazzucco, S., Olivato, S., Turco, A., *et al.* (2018) Correlations between Gene Expression Highlight a Different Activation of ACE/TLR4/PTGS2 Signaling in Symptomatic and Asymptomatic Plaques in Atherosclerotic Patients. *Molecular Biology Reports*, **45**, 657-662. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4207-7>