

基于泛癌视角的ACSL1研究进展：脂质代谢重编程、铁死亡与治疗应答

杨菁滨^{1,2}, 肖荣辰¹, 刘仲涛^{2*}, 曹相玫^{3*}

¹宁夏医科大学第一临床医学院, 宁夏 银川

²宁夏医科大学总医院神经外科中心, 宁夏 银川

³宁夏医科大学基础医学院, 宁夏 银川

收稿日期: 2026年5月27日; 录用日期: 2026年6月21日; 发布日期: 2026年6月30日

摘要

ACSL1是长链脂肪酸活化和代谢分流的重要调控分子, 在脂肪酸 β -氧化、甘油三酯合成、膜脂重塑及氧化应激稳态维持中发挥关键作用。近年来, 随着肿瘤代谢研究的不断深入, ACSL1在肿瘤中的作用逐渐受到关注。现有研究表明, ACSL1不仅参与肿瘤脂质代谢重编程, 还与脂质过氧化、铁死亡敏感性及治疗应答密切相关, 但其生物学效应具有明显的癌种依赖性和情境依赖性。本文从泛癌视角系统综述ACSL1的分子特征与基本功能, 重点总结其在肿瘤脂质代谢重编程中的作用, 以及其在肝细胞癌、卵巢癌、前列腺癌、透明细胞肾细胞癌、结直肠癌、乳腺癌、胶质瘤、肺癌和慢性髓系白血病等不同肿瘤中的研究进展。总体来看, ACSL1在肝细胞癌、卵巢癌、前列腺癌和乳腺癌中更倾向于参与异常脂质代谢维持、转移潜能增强及治疗耐受形成; 在透明细胞肾细胞癌中则更可能具有抑制肿瘤样或保护性作用; 而在结直肠癌、胶质瘤、肺癌及血液系统肿瘤中, 其作用方向仍受具体分子背景和证据强度限制, 尚需进一步验证。已有研究还提示, ACSL1可通过调控脂质过氧化和铁死亡阈值, 参与铂类、乐伐替尼及内分泌治疗等治疗反应。此外, 本文进一步讨论了ACSL1作为生物标志物和治疗靶点的临床转化挑战, 包括mRNA与蛋白检测层级差异、功能性翻译后修饰、表达阈值标准化、肿瘤内异质性以及缺乏亚型特异性抑制剂等问题, 并结合现有机证提出多种潜在联合治疗策略。综上, ACSL1并非单纯的脂质代谢酶, 而更应被视为连接脂质代谢重编程、铁死亡调控和治疗应答的情境依赖性代谢枢纽。未来仍需通过更多功能实验、空间组学及临床转化研究, 进一步阐明其癌种特异性作用及分子基础, 以评估其作为生物标志物和治疗靶点的临床应用价值。

关键词

ACSL1, 泛癌, 脂质代谢重编程, 铁死亡, 治疗应答

*通讯作者。

Research Progress of ACSL1 from a Pan-Cancer Perspective: Lipid Metabolic Reprogramming, Ferroptosis, and Therapeutic Response

Jingbin Yang^{1,2}, Rongchen Xiao¹, Zhongtao Liu^{2*}, Xiangmei Cao^{3*}

¹The First Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²Neurosurgery Center of General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

³Basic Medical School of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: May 27, 2026; accepted: June 21, 2026; published: June 30, 2026

Abstract

ACSL1 is a key regulator of long-chain fatty acid activation and metabolic partitioning and plays essential roles in fatty acid β -oxidation, triacylglycerol synthesis, membrane lipid remodeling, and maintenance of oxidative stress homeostasis. With the rapid development of cancer metabolism research, increasing attention has been paid to the role of ACSL1 in malignant tumors. Current evidence indicates that ACSL1 is not only involved in lipid metabolic reprogramming, but is also closely associated with lipid peroxidation, ferroptosis sensitivity, and therapeutic response. However, its biological effects are highly cancer-type-dependent and context-dependent. This review summarizes the molecular characteristics and basic functions of ACSL1 from a pan-cancer perspective, with a focus on its role in tumor lipid metabolic reprogramming and its emerging significance in hepatocellular carcinoma, ovarian cancer, prostate cancer, clear cell renal cell carcinoma, colorectal cancer, breast cancer, glioma, lung cancer, and chronic myeloid leukemia. Overall, ACSL1 tends to contribute to aberrant lipid metabolic maintenance, enhanced metastatic potential, and therapeutic tolerance in hepatocellular carcinoma, ovarian cancer, prostate cancer, and breast cancer. In contrast, in clear cell renal cell carcinoma, ACSL1 appears more likely to exert tumor-restraining or protective effects. In colorectal cancer, glioma, lung cancer, and hematologic malignancies, the direction of its action remains incompletely defined and is still influenced by molecular background and the strength of current evidence. Available studies also suggest that ACSL1 may participate in therapeutic response to platinum agents, lenvatinib, and endocrine therapy by modulating lipid peroxidation and the threshold of ferroptosis. In addition, this review further discusses the translational challenges of ACSL1 as a biomarker and therapeutic target, including discrepancies between mRNA- and protein-level detection, functional post-translational modifications, standardization of expression thresholds, intratumoral heterogeneity, and the current lack of isoform-specific inhibitors. Based on existing mechanistic evidence, several potential combination therapeutic strategies are also proposed. Collectively, ACSL1 should not be regarded merely as a lipid metabolic enzyme, but rather as a context-dependent metabolic hub linking lipid metabolic reprogramming, ferroptosis regulation, and therapeutic response. Future studies integrating functional experiments, spatial omics, and translational investigations are still required to further elucidate the cancer type-specific roles and molecular basis of ACSL1, thereby facilitating the evaluation of its clinical potential as a biomarker and therapeutic target.

Keywords

ACSL1, Pan-Cancer, Lipid Metabolic Reprogramming, Ferroptosis, Therapeutic Response

Copyright © 2026 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. 简介

长链脂酰辅酶 A 合成酶家族(acyl-CoA synthetase long-chain family, ACSL)是脂肪酸代谢中的关键酶系, 主要催化长链脂肪酸与辅酶 A 结合生成脂酰辅酶 A (acyl-CoA), 从而使游离脂肪酸进入后续代谢通路; 哺乳动物 ACSL 家族主要包括 ACSL1、ACSL3、ACSL4、ACSL5 和 ACSL6 五个成员, 尽管这些亚型均参与脂肪酸活化, 但其底物偏好、组织分布、亚细胞定位及生物学功能并不相同[1]-[4]。

ACSL1 是该家族中研究最为深入的成员之一, 其催化反应: 脂肪酸 + CoA + ATP → 脂酰-CoA + AMP + PPi, 被认为是连接脂肪酸摄取、活化与下游代谢分流的重要节点。从功能上看, ACSL1 并非单纯决定脂肪酸“是否被利用”, 而更主要地参与脂肪酸在 β -氧化、甘油三酯合成及其他脂质合成途径之间的分配, 因此可被视为脂肪酸代谢命运分配的重要节点[5]。从底物偏好看, ACSL1 更常与长链饱和或单不饱和脂肪酸代谢相关, 而 ACSL4 则更倾向于多不饱和脂肪酸的活化, 因此二者在脂质代谢重编程及铁死亡敏感性调控中常具有不同甚至相反的生物学效应[6]。

在生理条件下, ACSL1 在脂肪组织、肝脏、心脏、骨骼肌和肾脏等代谢活跃组织中表达较高。Ellis [7]等发现, 脂肪组织中的 ACSL1 有助于将脂肪酸导向 β -氧化, 并参与寒冷诱导产热; Li [8]等进一步证明, 肝脏特异性缺失 ACSL1 可显著影响三酰甘油合成、脂肪酸氧化及磷脂脂肪酸组成。除组织特异性外, ACSL1 的功能还与亚细胞定位密切相关。在亚细胞水平上, ACSL1 可定位于线粒体相关膜区、内质网及其他膜性结构, 不同定位与其代谢功能密切相关。一般认为, 线粒体相关 ACSL1 更易与脂肪酸 β -氧化耦联, 而内质网相关 ACSL1 则更可能参与脂质合成与分配。Young [9]等研究提示, ACSL1 可与影响脂质激活和代谢分流的关键蛋白互作, 从而参与脂肪酸在氧化与储存之间的分配。因此, ACSL1 更适合被理解为一个受组织背景和亚细胞定位共同调控的脂质代谢枢纽, 而非简单的促氧化或促储脂分子。

2. ACSL1 与肿瘤脂质代谢重编程

ACSL1 介导脂肪酸代谢重编程: 脂质代谢重编程是肿瘤代谢适应的重要组成部分, 其关键并不只是脂肪酸摄取或新生脂质合成增加, 而在于肿瘤细胞获得了对脂质底物去向的更高控制能力, ACSL1 位于这一过程的上游节点, 能够将长链脂肪酸活化为脂酰辅酶 A, 从而决定其进一步流向脂肪酸 β -氧化、甘油三酯合成、膜脂更新或蛋白脂酰化等不同通路。因此, ACSL1 在肿瘤中的作用更适合被理解为脂肪酸代谢命运分配的重要调控因子, 而不是单纯的促氧化或促储脂分子[10]。这一“合成途径与降解途径的对比(synthetic versus degradative pathways)”的经典认识, 早在 Coleman [11]等的综述性讨论中即已提出, 而后续 ACSL1 功能研究则进一步从实验层面予以支持。

ACSL1 与铁死亡及氧化应激稳态: 近年来, ACSL1 与铁死亡及氧化应激稳态之间的潜在联系受到广泛关注。铁死亡最初由 Dixon [12]等定义为一种铁依赖性的非凋亡性细胞死亡, 其核心生化特征是膜脂过氧化的异常积累。随后, Doll [13]等和 Bersuker [14]等分别证明, FSP1 是独立于 GPX4 之外的重要抗铁死亡抑制轴, 这为理解 ACSL1 与铁死亡的关系提供了关键背景。ACSL 家族位于脂质代谢、脂质过氧化、铁死亡与肿瘤治疗反应的交汇处, 不过, ACSL1 与 ACSL4 在铁死亡中的促进作用相对明确性不同, ACSL1 与铁死亡之间的关系更具有癌种依赖性和情境依赖性[15]。现阶段更稳妥的表述是: ACSL1 可能通过影响脂质底物供给、脂质过氧化易感性以及抗氧化轴状态, 参与调节肿瘤细胞对氧化脂质压力的适应阈值。

3. ACSL1 在不同癌种中的作用

(一) 机制证据较为充分的癌种

1. 肝细胞癌

在肝细胞癌中, ACSL1 相关研究首先集中于异常脂质代谢维持。Cui [16]等发现, 长链非编码 RNA highly upregulated in liver cancer (HULC)可通过 miR-9/过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPARA)/ACSL1 相关通路促进肝癌细胞内胆固醇和甘油三酯积聚, 从而支持肿瘤细胞增殖。这一结果提示, ACSL1 在肝细胞癌中的意义首先体现在异常脂质储存和脂质合成表型维持, 而非单纯的脂肪酸活化。

随后, Yang [17]等进一步报道, 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)-ACSL1 轴与脂滴积累及中性脂质合成维持相关, 阿司匹林可通过干扰该信号抑制肝癌细胞异常脂质代谢。更近期研究则将 ACSL1 与靶向治疗耐药联系起来: Zhang [18]等发现, 增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2)可通过 H3K27me3 表观遗传性抑制 ACSL1 转录, 减少脂质过氧化底物生成并降低细胞对铁死亡的易感性; 由于乐伐替尼的部分抗肿瘤作用与诱导铁死亡相关, 因此 EZH2 介导的 ACSL1 下调可削弱乐伐替尼的杀伤效应, 从而促进耐药形成。因此, 在肝细胞癌中, ACSL1 更适合被视为连接异常脂质代谢、氧化应激适应和治疗反应的关键代谢节点。

2. 卵巢癌

卵巢癌是目前 ACSL1 机制研究最为深入的实体瘤之一。Zhang [19]等首先发现, ACSL1 可通过增加肉豆蔻酸供给促进蛋白 N-肉豆蔻酰化, 从而增强卵巢癌细胞球形成能力、腹腔播散和转移潜能。这一结果的意义在于, 它将 ACSL1 的作用从传统意义上的脂质供能进一步拓展到蛋白翻译后修饰和肿瘤细胞可塑性调控层面。

在此基础上, 后续研究进一步证明, ACSL1 还可通过增强 FSP1 的 N-肉豆蔻酰化和稳定性, 提高卵巢癌细胞的抗氧化能力并促进铂类耐药[20]。结合 FSP1 是独立抗铁死亡抑制轴这一背景[13][14], ACSL1 在卵巢癌中并不仅仅是一个促转移分子, 更可能是串联“脂肪酸活化-蛋白脂酰化-铁死亡抵抗-化疗耐药”这一连续过程的代谢适应调控因子。

3. 前列腺癌

在前列腺癌中, ACSL1 主要表现为促肿瘤进展作用。Ma [21]等研究显示, ACSL1 可同时增强脂质生成和脂肪酸 β -氧化, 并通过促进线粒体呼吸和 ATP 生成支持细胞增殖、迁移及体内肿瘤生长。这一发现提示, ACSL1 并不固定导向单一代谢支路, 而是可在同一肿瘤背景下同时放大合成与分解两类脂质代谢活动。

因此, 前列腺癌中的 ACSL1 更接近于脂质代谢通量的放大器。其上调意味着肿瘤细胞获得了更强的底物利用弹性, 从而同时满足膜生物合成和氧化供能需求, 为肿瘤持续生长提供代谢支持。结合 ACSL 家族靶向治疗的综述性讨论[10], ACSL1 在前列腺癌中也具有一定的转化研究潜力, 但目前直接证据仍主要来自机制研究。

4. 透明细胞肾细胞癌

与上述多个癌种不同, 透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)中的 ACSL1 更呈现抑癌样特征。Yang [22]等基于多组学分析发现, ACSL1 在 ccRCC 中明显下调, 并与患者预后、肿瘤微环境状态及潜在治疗决策相关。这一结果提示, 在以脂质堆积和代谢紊乱著称的 ccRCC 中, ACSL1 缺失本身可能就是肿瘤适应性重构的一部分。

更近期的实验研究进一步提示, ACSL1 缺失可通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)-p53-溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)/GPX4 轴增强铁死亡抵抗, 而恢复 ACSL1

表达则可增加脂质过氧化、抑制细胞增殖和迁移[23]。因此,在 ccRCC 中, ACSL1 更像是限制肿瘤适应性重编程的“代谢制动因子”,其缺失可能通过降低脂质过氧化压力并提高铁死亡耐受性,促进肿瘤细胞维持更有利于生存的代谢状态;这一作用模式与 ACSL1 在卵巢癌和前列腺癌中多表现为促进转移、代谢通量放大和治疗耐受的效应明显不同。

(二) 证据正在积累的癌种

1. 结直肠癌

关于 ACSL1 在结直肠癌中的研究,已从预后相关性观察逐步发展到功能验证。Vargas [24]等报道, ACSL1 3'非翻译区(3' untranslated region, 3' UTR)多态性 rs8086 与较高表达水平及较差临床结局相关,提示 ACSL1 可能具有一定预后标志物价值。这一结果首先从遗传变异与表达调控层面支持了 ACSL1 与结直肠癌进展之间的关联。更近期研究则进一步提示, ACSL1 在结直肠癌组织中高表达,并与较差生存相关;沉默 ACSL1 后,细胞体内外增殖和迁移能力下降,同时 Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3)信号活化减弱[25]。这说明 ACSL1 在结直肠癌中的作用已不再局限于脂质代谢背景,而是逐渐表现为可与经典致癌信号通路相耦联的上游代谢调控因子。不过,目前相关研究数量仍相对有限,其作用模式仍需更多独立研究进一步验证。

2. 乳腺癌

在乳腺癌中, ACSL1 目前已具有较为明确的促肿瘤机制线索。Wang [26]等发现, HBXIP 可通过激活转录因子 Sp1 上调 ACSL1 表达,进而促进乳腺癌细胞增殖和迁移,提示 ACSL1 已嵌入乳腺癌相关的致癌转录调控网络之中。除直接促进恶性生物学行为外,后续研究进一步提示, ACSL1 还可能参与炎症相关肿瘤微环境塑造, Thomas [27]等在 MDA-MB-231 细胞中发现, ACSL1 参与 TNF α 诱导的 GM-CSF 产生,并与 p38 MAPK、ERK1/2 及 NF- κ B 信号活化相关,这提示 ACSL1 不仅影响肿瘤细胞本身的生长表型,还可能通过调节炎症因子表达参与促肿瘤微环境维持。更近期的研究则将 ACSL1 与内分泌治疗耐药联系起来。Fu [28]等报道,在 ER 阳性乳腺癌中,胱硫醚 γ 裂解酶可通过影响 PPAR γ 对 ACSL1 启动子的调控而上调 ACSL1,并进一步激活 STAT3 信号,从而促进他莫昔芬耐药;抑制该轴则可在一定程度上缓解耐药表型。这一结果提示, ACSL1 在乳腺癌中的作用已不再局限于单纯脂质代谢重编程,而可能同时涉及治疗应答调控。因此,现有证据提示, ACSL1 在乳腺癌中可能同时参与肿瘤细胞增殖迁移、炎症相关微环境塑造及内分泌治疗耐受。

3. 胶质瘤

在胶质瘤中,关于 ACSL1 的研究目前主要集中于 IDH1 相关代谢重编程、预后分层及少量机制性研究。整合代谢组学和脂质组学分析显示,与 IDH1 野生型胶质瘤相比, IDH1 突变型胶质瘤中 ACSL1、ACSL4 和 ACSVL3 表达显著降低,并伴随脂肪酰基链库减少;进一步基于 TCGA 数据的分析提示, ACSL1 低表达与更好生存相关,在 IDH1 突变型患者中这一趋势仍然存在,说明 ACSL1 下调可能是 IDH 突变型胶质瘤脂质代谢重塑的一部分[29]。此外,最新针对低级别胶质瘤的生物信息学研究表明, ACSL1 在 IDH 野生型、MGMT 启动子未甲基化及较高级别病例中表达更高,且高表达与较差预后相关;同一研究还发现, ACSL1 表达与启动子区 CpG 岛甲基化水平呈显著负相关,并与多种免疫细胞浸润及趋化因子信号相关[30]。需要指出的是,这类甲基化和免疫相关结论目前主要来自公共数据库分析,尚缺乏针对特定位点及功能后果的实验验证。

现有较直接的机制证据还来自胶质母细胞瘤中的 lncRNA PRADX 研究。Xu [31]等发现, PRADX 在间质型 GBM 中高表达,可通过激活 STAT3 磷酸化上调包括 ACSL1 在内的下游代谢基因,从而加速肿瘤代谢和生长;进一步研究表明,抑制 ACSL1 可部分逆转 PRADX 过表达所致的代谢增强和促瘤效应,提示 ACSL1 在特定胶质瘤分子背景下可能参与脂肪酸氧化相关代谢适应。因此在目前看来, ACSL1 可

能参与胶质瘤中 IDH 相关代谢表型塑造及部分促瘤代谢程序维持, 并与临床结局相关, 但其具体因果机制仍需进一步验证。

在 RNA 表观转录组层面, N6-甲基腺苷(m6A)修饰已被证实广泛参与胶质瘤干性维持、增殖、侵袭和治疗抵抗, METTL3/METTL14 复合体及其下游效应在 GBM 中具有重要作用[32][33]。例如, AF127577.4 编码的微肽 AF127577.4-ORF 可通过削弱 ERK2/METTL3 相互作用、降低 METTL3 稳定性并减少 m6A 修饰水平, 从而抑制 GBM 细胞增殖[34]。然而, 目前并无充分直接证据表明 ACSL1 已被证实纳入胶质瘤的 m6A 调控网络; 同样, 尽管 GBM 中 PD-L1/PD-1 轴异常表达与免疫抑制和不良预后密切相关[35], 且低级别胶质瘤数据库研究提示 ACSL1 与免疫浸润及趋化因子信号存在关联[30], 但 ACSL1 是否通过 PD-1/PD-L1 轴直接介导胶质瘤免疫逃逸, 现阶段仍缺乏直接机制证据。因此, 与 ACSL1 相关的线索或许是值得进一步研究的潜在方向。

(三) 其他癌种中的探索性研究

除上述癌种外, ACSL1 在其他肿瘤中的研究也在不断积累, 但整体上仍以探索性证据为主。在肺癌中, 现有研究更多是从 ACSL 家族整体角度而非 ACSL1 单分子机制展开。Ma [36]等人在非小细胞肺癌中发现, 与正常支气管上皮细胞相比, 多数肺癌细胞系存在 ACSL 家族成员的差异性失衡, 其中 ACSL1、ACSL4 和 ACSL6 升高较为常见; 在原发肺肿瘤中, 较高的 ACSL1 表达与肺腺癌分化特征相关, 因此作者提出 ACSL1 可能具有一定的肺腺癌诊断或分层价值。进一步地研究表明, ACSL 抑制剂 Triacsin C 与吉西他滨联用可增强 EGFR 野生型肺癌细胞的生长抑制效应, 而与 EGFR-TKI 联用则可提高 EGFR 突变肺癌细胞对靶向治疗的敏感性, 但是, Triacsin C 并非 ACSL1 特异性抑制剂, 而是同时作用于多个 ACSL 家族成员, 针对 ACSL1 单独机制的直接证据仍相对有限[37]。

而在慢性髓系白血病(chronic myeloid leukemia, CML)中, ACSL1 所呈现的作用模式则明显不同于多数实体瘤。Liu [38]等观察到, ACSL1 在衰老表型的 K562 细胞中显著上调; 进一步研究显示, ACSL1 过表达可诱导细胞周期阻滞、增强 SA- β -gal 阳性衰老表型并抑制细胞生长, 同时还能增强伊马替尼的增殖抑制效应, 而敲低 ACSL1 则可部分逆转伊马替尼诱导的细胞衰老。机制上, 作者证明这一过程与 SIRT1/p53/p21 轴激活有关, 提示 ACSL1 在 CML 中不仅仅参与脂质代谢适应, 还可能嵌入药物诱导的细胞命运调控网络。当前, CML 虽然因 TKIs (Four tyrosine kinase inhibitors, 伊马替尼、达沙替尼、博舒替尼和尼洛替尼)治疗显著改善预后, 但残留白血病干细胞和治疗停药后的分子学复发仍是实现“功能性治愈”的关键障碍; 而近年血液肿瘤领域也越来越重视“诱导或利用细胞衰老”作为潜在治疗策略[39][40]。因此, ACSL1 在 CML 中的意义, 可能并不主要体现为促进增殖或侵袭, 而更可能体现为连接脂质代谢、药物诱导衰老和白血病干细胞清除策略的潜在线索, 这一点与其在多数实体瘤中的作用模式形成了有价值的对照。为更直观地比较 ACSL1 在不同癌种中的作用特征及当前证据成熟度, 现将相关研究按机制证据充分性分层归纳至表 1。

Table 1. Roles and characteristics of ACSL1 in pan-cancer and the current state of evidence

表 1. ACSL1 在泛癌中的作用特征及当前证据成熟度

癌种类别	癌种	关键机制	主要作用
机制证据较为充分	肝细胞癌	HULC/miR-9/PPARA/ACSL1; NF- κ B-ACSL1; EZH2-ACSL1/铁死亡	促进异常脂质积聚与代谢重编程, 并与乐伐替尼耐药相关
	卵巢癌	蛋白 N-肉豆蔻酰化; FSP1 N-肉豆蔻酰化/稳定性增强	促进腹腔播散和转移, 并增强抗铁死亡能力及铂类耐药

续表

	前列腺癌	增强脂质生成和脂肪酸 β -氧化; 提高线粒体呼吸和 ATP 生成	促进增殖、迁移和体内肿瘤生长
	透明细胞肾细胞癌	ACSL1 低表达; ROS-p53-SLC7A11/GPX4	低表达与不良预后相关; ACSL1 缺失促进铁死亡抵抗
	结直肠癌	3' UTR 多态性 rs8086; JAK2/STAT3	与不良预后相关, 促进增殖、迁移及体内肿瘤生长
证据正在积累	乳腺癌	HBXIP/Sp1/ACSL1; TNF α -ACSL1-GM-CSF; PPAR γ /ACSL1/STAT3	促进增殖和迁移, 参与炎症相关微环境塑造及内分泌治疗耐药
	胶质瘤	IDH1 相关代谢重编程; 启动子 CpG 甲基化/免疫浸润相关; PRAD3/STAT3/ACSL1	与 IDH 相关代谢表型、较差预后及部分促瘤代谢程序维持相关
探索性研究	肺癌	ACSL 家族差异性失衡; Triacsin C 联合策略(非 ACSL1 特异)	可能用于肺癌分层并提示联合治疗敏感性
	慢性髓系白血病	SIRT1/p53/p21	促进伊马替尼诱导的细胞衰老并增强增殖抑制效应

4. 靶向 ACSL1 的机遇与挑战

(一) ACSL1 作为生物标志物的潜力与现实挑战

近年来, 随着脂质代谢重编程和铁死亡研究的不断深入, ACSL1 逐渐被认为具有成为肿瘤代谢相关生物标志物的潜力。然而, 与经典驱动基因不同, ACSL1 的生物学作用具有明显的癌种依赖性和情境依赖性, 因此其临床转化仍面临多个关键问题。

首先, 现有研究大多基于 TCGA 等公共数据库的 mRNA 表达分析, 但 ACSL1 作为脂质代谢酶, 其功能不仅受转录水平影响, 还与蛋白稳定性、亚细胞定位及翻译后修饰密切相关。例如, 在前面提到的在卵巢癌中, ACSL1 可通过促进 FSP1 的 N-肉豆蔻酰化增强其稳定性, 从而提高细胞抗铁死亡能力并促进铂类耐药。因此, 仅检测 mRNA 表达可能无法充分反映其真实代谢功能状态。相比之下, 蛋白水平检测(如免疫组织化学、蛋白质组学或质谱检测)理论上可能更接近其功能状态, 但目前不同研究之间尚缺乏统一抗体标准、染色评分体系和跨平台一致性验证。

其次, ACSL1 是否存在功能性翻译后修饰依赖, 也可能影响其作为生物标志物的可靠性。除其本身可能受到磷酸化、泛素化等修饰调控外, ACSL1 还参与蛋白脂酰化过程, 尤其与 FSP1 等抗铁死亡相关蛋白稳定性维持有关。因此, 未来或许需要从“功能状态标志物”而非单纯“表达量标志物”的角度重新理解 ACSL1 的检测策略。

第三, 目前尚缺乏统一的 ACSL1 高/低表达界定标准。不同数据库研究常采用中位数、四分位数或最佳截断值进行分组, 而不同癌种中 ACSL1 表达背景差异较大, 因此直接套用统一阈值可能并不合理。未来更理想的方式, 可能是结合癌种特异性表达分布、脂质代谢特征及铁死亡相关分子状态, 建立更加动态和分层化的风险评估体系。

此外, 肿瘤内异质性也是限制 ACSL1 临床应用的重要问题。ACSL1 在不同肿瘤区域、不同代谢亚群甚至不同微环境压力状态下, 可能呈现明显不同的表达模式。例如, 缺氧区域、高脂质负荷区域以及治疗后残留细胞群体, 均可能出现不同程度的脂质代谢适应。因此, 单次穿刺活检获得的 ACSL1 表达结果, 未必能够完全代表整个肿瘤的代谢状态。随着空间转录组、空间脂质组学及单细胞测序技术的发展, 未来有望更加精准地解析 ACSL1 在肿瘤微环境中的空间异质性。总体而言, ACSL1 作为生物标志物的

潜力主要体现在其能够连接脂质代谢重编程、铁死亡敏感性治疗应答，但其真正进入临床应用，仍需解决检测层级、功能状态评估、阈值标准化及肿瘤异质性等关键问题。

(二) ACSL1 靶向治疗的结构基础与潜在限制

从治疗角度看，ACSL1 位于长链脂肪酸活化的上游节点，因此理论上具有较高的代谢干预价值。现有研究提示，ACSL1 不仅影响脂肪酸 β -氧化和脂质合成，还与脂质过氧化、铁死亡阈值及治疗耐受形成密切相关，因此其有望成为连接“代谢干预 - 铁死亡调控 - 治疗增敏”的潜在靶点。

然而，目前针对 ACSL1 的药理学工具仍十分有限。经典 ACSL 抑制剂 Triacsin C 虽然可抑制部分 ACSL 家族成员并在肺癌等模型中显示一定抗肿瘤活性，但其并不具有 ACSL1 特异性，同时作用于 ACSL1、ACSL3 和 ACSL4 等多个亚型，因此难以准确界定 ACSL1 本身的功能贡献。此外，不同 ACSL 亚型在脂肪酸底物偏好和铁死亡调控中的作用并不相同，例如 ACSL4 通常促进多不饱和脂肪酸酯化并增强铁死亡敏感性，而 ACSL1 更多参与长链饱和或单不饱和脂肪酸代谢，因此非选择性抑制可能导致复杂甚至相反的代谢后果。

从结构生物学角度看，ACSL 家族成员之间具有较高的保守性，尤其在 ATP 结合区和脂肪酸活化核心结构域方面相似度较高，这也是开发 ACSL1 特异性抑制剂的重要困难之一。未来更可行的方向，可能包括：基于脂肪酸底物结合口袋差异设计亚型选择性抑制剂；靶向 ACSL1 与特定蛋白互作界面，而非直接抑制其酶活性；利用 PROTAC 等蛋白降解策略实现更高特异性的 ACSL1 干预。此外，还需充分考虑潜在毒性问题。由于 ACSL1 在肝脏、心肌、骨骼肌和脂肪组织等正常代谢活跃器官中广泛表达，全身性抑制 ACSL1 理论上可能影响脂肪酸氧化、能量代谢及氧化应激稳态。因此，未来更现实的临床转化方向，可能并非完全抑制 ACSL1，而是结合特定癌种背景，在特定治疗窗口下进行短期代谢增敏干预。

(三) 基于 ACSL1 的潜在联合治疗策略

随着 ACSL1 在铁死亡调控和治疗耐受中的作用逐渐明确，围绕 ACSL1 构建联合治疗策略，可能比单独靶向 ACSL1 更具有现实可行性。

1. ACSL1 抑制剂联合铂类药物用于 FSP1 高表达卵巢癌

已有研究表明，ACSL1 可通过增强 FSP1 的 N-肉豆蔻酰化和稳定性，提高卵巢癌细胞的抗铁死亡能力并促进铂类耐药。此外，ACSL1 介导的蛋白脂酰化和代谢重编程还与卵巢癌转移和腹腔播散相关。因此，在 FSP1 高表达或铁死亡耐受型卵巢癌中，抑制 ACSL1 理论上可能削弱 FSP1 稳定性、增加脂质过氧化积累并恢复铂类敏感性。这一策略尤其适用于具有明显脂质代谢重编程特征的复发性卵巢癌[15][19][20]。

2. EZH2 抑制剂联合乐伐替尼用于肝细胞癌

在肝细胞癌中，EZH2 可通过 H3K27me3 抑制 ACSL1 表达，从而减少脂质过氧化底物生成并降低细胞对铁死亡的敏感性。因此，EZH2 抑制剂理论上可能恢复 ACSL1 表达并增强乐伐替尼诱导的铁死亡效应，从而缓解耐药形成。这一策略本质上属于“表观遗传增敏 + 铁死亡诱导”联合模式[18]。

3. ACSL1 代谢干预联合 STAT3 抑制用于 ER 阳性乳腺癌

ER 阳性乳腺癌中存在 PPAR γ /ACSL1/STAT3 轴介导的他莫昔芬耐药。由于 STAT3 不仅参与代谢适应，还与肿瘤干性和炎症相关微环境维持密切相关，因此联合抑制 ACSL1 和 STAT3，理论上可能同时削弱脂质代谢适应和耐药相关转录程序，从而提高内分泌治疗敏感性[28][41]。

4. ACSL1 恢复策略联合铁死亡诱导用于透明细胞肾细胞癌

与多数癌种不同，ccRCC 中 ACSL1 更倾向于具有“代谢制动因子”特征。研究提示，ACSL1 缺失可增强 SLC7A11/GPX4 轴活性并提高铁死亡抵抗。因此，在 ccRCC 中，恢复 ACSL1 表达或增强其功能状态，联合铁死亡诱导剂，理论上可能重新提高脂质过氧化压力并增强肿瘤细胞死亡敏感性[22][23]。

5. 总结与展望

尽管 ACSL1 已显示出一定的生物标志物和治疗靶点潜力,但其临床转化仍面临明显挑战,包括检测层级选择、功能性翻译后修饰评估、表达阈值标准化以及肿瘤内异质性问题。但在目前缺乏真正具有 ACSL1 亚型特异性的药理学工具,也限制了其机制验证和临床干预研究。总体而言,ACSL1 未来更可能作为“联合治疗中的代谢增敏节点”而非传统单药靶点。其真正价值,或许并不在于完全抑制脂肪酸代谢,而在于利用其对脂质过氧化、铁死亡和治疗应答的调控能力,重新塑造肿瘤细胞的代谢脆弱性。未来需要进一步结合空间组学、单细胞脂质组学及结构生物学研究,建立更精准的 ACSL1 功能评估体系和更具选择性的代谢干预策略。

基金项目

宁夏回族自治区自然科学基金(2026AAC030221)。

参考文献

- [1] Mashek, D.G., Li, L.O. and Coleman, R.A. (2007) Long-Chain Acyl-CoA Synthetases and Fatty Acid Channeling. *Future Lipidology*, **2**, 465-476. <https://doi.org/10.2217/17460875.2.4.465>
- [2] Li, L.O., Klett, E.L. and Coleman, R.A. (2010) Acyl-CoA Synthesis, Lipid Metabolism and Lipotoxicity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1801**, 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2009.09.024>
- [3] Yan, S., Yang, X.F., Liu, H.L., Fu, N., Ouyang, Y. and Qing, K. (2015) Long-Chain Acyl-CoA Synthetase in Fatty Acid Metabolism Involved in Liver and Other Diseases: An Update. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 3492-3498. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3492>
- [4] Chen, W.C., Wang, C.Y., Hung, Y.H., Weng, T.Y., Yen, M.C. and Lai, M.D. (2016) Systematic Analysis of Gene Expression Alterations and Clinical Outcomes for Long-Chain Acyl-Coenzyme a Synthetase Family in Cancer. *PLOS ONE*, **11**, e0155660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155660>
- [5] Lobo, S., Wiczler, B.M. and Bernlohr, D.A. (2009) Functional Analysis of Long-Chain Acyl-CoA Synthetase 1 in 3T3-L1 Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 18347-18356. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.017244>
- [6] Doll, S., Proneth, B., Tyurina, Y.Y., Panzilius, E., Kobayashi, S., Ingold, I., et al. (2017) ACSL4 Dictates Ferroptosis Sensitivity by Shaping Cellular Lipid Composition. *Nature Chemical Biology*, **13**, 91-98. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2239>
- [7] Ellis, J.M., Li, L.O., Wu, P., Koves, T.R., Ilkayeva, O., Stevens, R.D., et al. (2010) Adipose Acyl-CoA Synthetase-1 Directs Fatty Acids toward β -Oxidation and Is Required for Cold Thermogenesis. *Cell Metabolism*, **12**, 53-64. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.012>
- [8] Li, L.O., Ellis, J.M., Paich, H.A., Wang, S., Gong, N., Altshuller, G., et al. (2009) Liver-Specific Loss of Long Chain Acyl-CoA Synthetase-1 Decreases Triacylglycerol Synthesis and β -Oxidation and Alters Phospholipid Fatty Acid Composition. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 27816-27826. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.022467>
- [9] Young, P.A., Senkal, C.E., Suchanek, A.L., Grevengoed, T.J., Lin, D.D., Zhao, L., et al. (2018) Long-Chain Acyl-CoA Synthetase 1 Interacts with Key Proteins That Activate and Direct Fatty Acids into Niche Hepatic Pathways. *Journal of Biological Chemistry*, **293**, 16724-16740. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.004049>
- [10] Rossi Sebastiano, M. and Konstantinidou, G. (2019) Targeting Long Chain Acyl-CoA Synthetases for Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3624. <https://doi.org/10.3390/ijms20153624>
- [11] Coleman, R.A., Lewin, T.M., Van Horn, C.G. and Gonzalez-Baró, M.R. (2002) Do Long-Chain Acyl-CoA Synthetases Regulate Fatty Acid Entry into Synthetic versus Degradative Pathways? *The Journal of Nutrition*, **132**, 2123-2126. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2123>
- [12] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., et al. (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [13] Doll, S., Freitas, F.P., Shah, R., Aldrovandi, M., da Silva, M.C., Ingold, I., et al. (2019) FSP1 Is a Glutathione-Independent Ferroptosis Suppressor. *Nature*, **575**, 693-698. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1707-0>
- [14] Bersuker, K., Hendricks, J.M., Li, Z., Magtanong, L., Ford, B., Tang, P.H., et al. (2019) The Coq Oxidoreductase FSP1 Acts Parallel to GPX4 to Inhibit Ferroptosis. *Nature*, **575**, 688-692. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1705-2>

- [15] Lin, J., Lai, Y., Lu, F. and Wang, W. (2025) Targeting ACSLs to Modulate Ferroptosis and Cancer Immunity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **36**, 677-690. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.09.003>
- [16] Cui, M., Xiao, Z., Wang, Y., Zheng, M., Song, T., Cai, X., *et al.* (2015) Long Noncoding RNA HULC Modulates Abnormal Lipid Metabolism in Hepatoma Cells through an miR-9-Mediated RXRA Signaling Pathway. *Cancer Research*, **75**, 846-857. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-1192>
- [17] Yang, G., Wang, Y., Feng, J., Liu, Y., Wang, T., Zhao, M., *et al.* (2017) Aspirin Suppresses the Abnormal Lipid Metabolism in Liver Cancer Cells via Disrupting an NF κ B-ACSL1 Signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **486**, 827-832. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.139>
- [18] Zhang, Y., Lin, Y., Cai, H. and Zhou, T. (2025) EZH2 Confers Lenvatinib Resistance in Hepatocellular Carcinoma by Suppressing ACSL1-Mediated Ferroptosis. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 1638. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-15086-9>
- [19] Zhang, Q., Zhou, W., Yu, S., Ju, Y., To, S.K.Y., Wong, A.S.T., *et al.* (2021) Metabolic Reprogramming of Ovarian Cancer Involves ACSL1-Mediated Metastasis Stimulation through Upregulated Protein Myristoylation. *Oncogene*, **40**, 97-111. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01516-4>
- [20] Zhang, Q., Li, N., Deng, L., Jiang, X., Zhang, Y., Lee, L.T.O., *et al.* (2023) ACSL1-Induced Ferroptosis and Platinum Resistance in Ovarian Cancer by Increasing FSP1 N-Myristoylation and Stability. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01385-2>
- [21] Ma, Y., Zha, J., Yang, X., Li, Q., Zhang, Q., Yin, A., *et al.* (2021) Long-Chain Fatty Acyl-CoA Synthetase 1 Promotes Prostate Cancer Progression by Elevation of Lipogenesis and Fatty Acid β -Oxidation. *Oncogene*, **40**, 1806-1820. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01667-y>
- [22] Yang, Y., Liang, J., Zhao, J., Wang, X., Feng, D., Xu, H., *et al.* (2023) The Multi-Omics Analyses of ACSL1 Reveal Its Translational Significance as a Tumor Microenvironmental and Prognostic Biomarker in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Diagnostic Pathology*, **18**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01384-y>
- [23] Wang, S., Wang, Y., Liu, B., Zhang, D., Zhang, Z., Yang, H., *et al.* (2025) Loss of ACSL1 Fuels Ferroptosis Resistance in Clear Cell Renal Carcinoma. *Cancer Biology & Therapy*, **26**, Article ID: 2567815. <https://doi.org/10.1080/15384047.2025.2567815>
- [24] Vargas, T., Moreno-Rubio, J., Herranz, J., Cejas, P., Molina, S., Mendiola, M., *et al.* (2016) 3'UTR Polymorphism in ACSL1 Gene Correlates with Expression Levels and Poor Clinical Outcome in Colon Cancer Patients. *PLOS ONE*, **11**, e0168423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168423>
- [25] Liu, J., Yao, X., Chen, J., Gao, Y., Gong, L., Li, J., *et al.* (2025) Unveiling the Potential Role of ACSL1 in Colorectal Cancer Proliferation: A Novel Therapeutic Avenue. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. <https://doi.org/10.3724/abbs.2025204>
- [26] Wang, Y., Cai, X., Zhang, S., Cui, M., Liu, F., Sun, B., *et al.* (2017) HBXIP Up-Regulates ACSL1 through Activating Transcriptional Factor Sp1 in Breast Cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **484**, 565-571. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.126>
- [27] Thomas, R., Al-Rashed, F., Akhter, N., Al-Mulla, F. and Ahmad, R. (2019) ACSL1 Regulates TNF α -Induced GM-CSF Production by Breast Cancer MDA-MB-231 Cells. *Biomolecules*, **9**, Article 555. <https://doi.org/10.3390/biom9100555>
- [28] Fu, H., Han, X., Guo, W., Zhao, X., Yu, C., Zhao, W., *et al.* (2024) Cystathionine- γ -Lyase Contributes to Tamoxifen Resistance, and the Compound I194496 Alleviates This Effect by Inhibiting the PPAR γ /ACSL1/STAT3 Signalling Pathway in Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 22988. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71962-7>
- [29] Zhou, L., Wang, Z., Hu, C., Zhang, C., Kovatcheva-Datchary, P., Yu, D., *et al.* (2019) Integrated Metabolomics and Lipidomics Analyses Reveal Metabolic Reprogramming in Human Glioma with IDH1 Mutation. *Journal of Proteome Research*, **18**, 960-969. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00663>
- [30] Zhang, C., Lv, Z., Liang, H., Hu, F. and Bi, H. (2025) Bioinformatics Insights into ACSL1 and ACSL5: Prognostic and Immune Roles in Low-Grade Glioma. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 226. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13651-w>
- [31] Xu, C., Zhao, J., Song, J., Xiao, M., Cui, X., Xin, L., *et al.* (2022) LncRNA PRADX Is a Mesenchymal Glioblastoma Biomarker for Cellular Metabolism Targeted Therapy. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 888922. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.888922>
- [32] Deacon, S., Walker, L., Radhi, M. and Smith, S. (2023) The Regulation of m6A Modification in Glioblastoma: Functional Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Cancers*, **15**, Article 3307. <https://doi.org/10.3390/cancers15133307>
- [33] Cui, Q., Shi, H., Ye, P., Li, L., Qu, Q., Sun, G., *et al.* (2017) m6A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells. *Cell Reports*, **18**, 2622-2634. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.059>
- [34] Du, B., Zhang, Z., Jia, L., Zhang, H., Zhang, S., Wang, H., *et al.* (2024) Micropeptide AF127577.4-ORF Hidden in a lncRNA Diminishes Glioblastoma Cell Proliferation via the Modulation of ERK2/METTL3 Interaction. *Scientific Reports*, **14**,

Article No. 12090. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62710-y>

- [35] Takashima, Y., Kawaguchi, A., Kanayama, T., Hayano, A. and Yamanaka, R. (2018) Correlation between Lower Balance of Th2 Helper T-Cells and Expression of PD-L1/PD-1 Axis Genes Enables Prognostic Prediction in Patients with Glioblastoma. *Oncotarget*, **9**, 19065-19078. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24897>
- [36] Ma, Y., Nenkov, M., Berndt, A., Abubrig, M., Schmidt, M., Sandhaus, T., *et al.* (2024) The Diagnostic Value of ACSL1, ACSL4, and ACSL5 and the Clinical Potential of an ACSL Inhibitor in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancers*, **16**, Article 1170. <https://doi.org/10.3390/cancers16061170>
- [37] Li, H., Wang, W., Zhan, J., Xiao, Y., Chen, X., Su, C., *et al.* (2026) The Multifaceted Roles of the ACSL Family in Cancer: Metabolic Reprogramming, Ferroptosis Regulation and Tumour Immune Microenvironment Remodelling. *Clinical and Translational Medicine*, **16**, e70643. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70643>
- [38] Liu, W., Zhu, X., Tang, L., Shen, N., Cheng, F., Zou, P., *et al.* (2022) ACSL1 Promotes Imatinib-Induced Chronic Myeloid Leukemia Cell Senescence by Regulating SIRT1/p53/p21 Pathway. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 17990. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21009-6>
- [39] Jabbour, E. and Kantarjian, H. (2024) Chronic Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. *American Journal of Hematology*, **99**, 2191-2212. <https://doi.org/10.1002/ajh.27443>
- [40] Jiang, P., Yang, G., Li, J., Tian, X., Yang, X., Yang, S., *et al.* (2026) Exploiting Cellular Senescence in Hematologic Malignancies. *Translational Oncology*, **67**, Article ID: 102729. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2026.102729>
- [41] Moon, S.Y., Lee, H., Kim, S., Hong, J.H., Chun, S.H., Lee, H.Y., *et al.* (2021) Inhibition of STAT3 Enhances Sensitivity to Tamoxifen in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Cells. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 931. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08641-7>