

ACSL4：急性冠脉综合征中铁死亡的关键靶点

陈宇, 李淑娟*

内蒙古医科大学附属医院急诊科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月24日

摘要

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)具有起病急、病死率高及预后差异显著等特点, 尽管再灌注治疗不断进步, 其缺血再灌注损伤及远期心室重构仍缺乏有效干预靶点。铁死亡作为一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式, 近年来被认为参与ACS发生发展的关键病理过程。长链酰基辅酶A合成酶4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)可通过促进多不饱和脂肪酸活化及膜磷脂重塑, 增强脂质过氧化敏感性, 从而在铁死亡调控中发挥核心作用。现有研究表明, ACSL4不仅与动脉粥样硬化斑块不稳定、心肌缺血/再灌注损伤及心室重构密切相关, 而且其表达及活性受多层次分子机制调控, 具有潜在的诊断和治疗价值。本文围绕ACSL4介导铁死亡的分子机制、其在ACS不同病理阶段中的作用及靶向干预策略进行综述, 以为ACS的机制研究与精准治疗提供参考。

关键词

急性冠脉综合征, 长链酰基辅酶A合成酶4, 铁死亡, 脂质过氧化, 缺血再灌注损伤

ACSL4: Key Targets of Ferroptosis in Acute Coronary Syndrome

Yu Chen, Shujuan Li*

Department of Emergency Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 24, 2026

Abstract

Acute coronary syndrome (ACS) is characterized by sudden onset, high mortality, and significant variability in prognosis. Although reperfusion therapy has substantially improved short-term outcomes, effective intervention targets for ischemia-reperfusion injury and long-term ventricular remodeling

*通讯作者。

remain elusive. Ferroptosis, an iron-dependent form of regulated cell death driven by lipid peroxidation, has emerged as an important pathogenic mechanism in ACS. Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (ACSL4) is a key enzyme involved in the activation of polyunsaturated fatty acids and their incorporation into membrane phospholipids, thereby increasing cellular susceptibility to lipid peroxidation and ferroptosis. Accumulating evidence suggests that ACSL4 participates in multiple stages of ACS progression, including atherosclerotic plaque instability, cardiomyocyte injury during ischemia-reperfusion, and subsequent ventricular remodeling. In addition, ACSL4 expression and activity are regulated by multilevel molecular mechanisms, highlighting its potential diagnostic and therapeutic value. This review focuses on the molecular mechanisms of ACSL4-mediated ferrocytosis, its role in different pathological stages of ACS, and targeted intervention strategies, with the aim of providing new insights into mechanistic research and precision treatment of ACS.

Keywords

Acute Coronary Syndrome, Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 4 (ACSL4), Ferroptosis, Lipid Peroxidation, Ischemia-Reperfusion Injury

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. 引言

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)包括 ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死及不稳定型心绞痛,是发病急、病死率高的严重心血管事件,已成为全球重要公共卫生问题[1]。尽管再灌注治疗与药物治疗不断进步,缺血/再灌注损伤及其后续心室重构仍是影响患者预后的关键因素,并可进一步导致心力衰竭发生[2] [3]。因此,阐明 ACS 中的新型细胞死亡机制并识别关键调控靶点具有重要的临床意义。铁死亡(ferroptosis)是一种铁依赖性调节性细胞死亡形式,以脂质过氧化物异常蓄积为特征,在形态学、代谢及分子调控上均不同于凋亡、坏死等传统死亡方式[4] [5]。研究表明,铁死亡广泛参与动脉粥样硬化、心肌缺血/再灌注损伤及心力衰竭等心血管疾病过程,并在再灌注阶段尤为突出[6]-[8]。ACSL4 是铁死亡调控中的关键分子,可促进多不饱和脂肪酸活化及其向膜磷脂整合,从而增加脂质过氧化敏感性,被认为是决定细胞铁死亡易感性的核心调控因子[9]-[11],其生成的富含 PUFA 的膜磷脂是铁死亡执行的主要底物[12]。本文拟围绕 ACSL4 介导铁死亡在 ACS 中的作用机制、病理意义及转化前景进行阐述,以期 ACS 的防治提供新的理论依据与靶向思路。

2. ACSL4 介导铁死亡的基础机制

ACSL4 是铁死亡脂质过氧化通路中的关键限速酶和调控节点,主要通过催化特定 PUFAs 活化、促进易过氧化磷脂形成,并整合多种上游信号调控铁死亡的启动与放大。

2.1. 铁死亡的基本概念与核心特征

铁死亡是一种铁依赖性调节性细胞死亡形式,其核心特征为脂质过氧化物异常蓄积并最终破坏细胞膜完整性[4] [5]。在形态学上,铁死亡细胞主要表现为线粒体皱缩、嵴减少或消失,而细胞核早期相对完整[4]。在分子机制上,铁死亡与谷胱甘肽-GPX4 抗氧化轴失衡密切相关,继而导致膜磷脂中多不饱和脂肪酸(PUFAs)持续过氧化并引发细胞损伤[4] [5]。其中,花生四烯酸和肾上腺酸等 PUFAs 在 Fe^{2+} 参与下可通过芬顿反应生成脂质氢过氧化物,进一步放大氧化损伤并推动细胞死亡[12]。因此,PUFA 代谢、膜磷

脂组成及脂质过氧化反应构成了铁死亡发生的关键环节。

2.2. ACSL4 在脂质过氧化中的关键作用

ACSL4 可催化花生四烯酸、肾上腺酸等长链 PUFAs 活化为脂酰辅酶 A [9] [10], 从而扩大用于合成“易过氧化”磷脂的底物池。研究显示, ACSL4 表达水平与细胞铁死亡敏感性呈正相关; 其过表达可增强细胞对 Erastin、RSL3 等铁死亡诱导剂的反应, 而敲低或敲除 ACSL4 则可显著提高细胞抗铁死亡能力 [9] [11]。其作用机制在于, ACSL4 优先活化具有较高过氧化倾向的 PUFAs, 为后续脂质过氧化反应提供关键底物, 因此被认为是决定细胞铁死亡易感性的上游核心调控因子。

2.3. ACSL4 与膜磷脂重塑及 PUFA 代谢

ACSL4 生成的 PUFA-CoA 需经膜磷脂重塑后才能整合至细胞膜。该过程依赖 LPCAT3 等酶的协同作用, 其可将 ACSL4 生成的 PUFA-CoA 特异性转移至溶血磷脂酰乙醇胺的 sn-2 位点, 形成富含 PUFA 的磷脂酰乙醇胺 [9] [10]。其中, 肾上腺酰磷脂酰乙醇胺被认为是脂质过氧化的重要底物 [12]。因此, ACSL4 与 LPCAT3 共同构成 PUFA 磷脂合成与装配的重要轴线, 决定细胞膜“易感”磷脂的含量及其对氧化应激的脆弱性 [9] [10] [13]。这一过程不仅决定脂质过氧化反应的底物供给, 也为铁死亡的持续放大提供结构基础。

2.4. ACSL4 的上游调控机制

ACSL4 的表达与活性受多层级网络精密调控。蛋白激酶 C β II 可通过磷酸化增强其活性 [14]; RNF5 和 Parkin 可经泛素化降解途径负向调控 ACSL4 蛋白稳定性 [15] [16]; RNA 结合基序蛋白 15 可增强 ACSL4 mRNA 稳定性及翻译效率 [17]; 缺氧诱导的组蛋白乳酸化可促进 ACSL4 转录 [18]; 此外, 线粒体活性氧还可上调 ACSL4, 并与其介导的脂质过氧化形成正反馈放大效应 [19]。上述机制表明, ACSL4 不仅参与 PUFA 代谢和膜磷脂重塑, 也是整合氧化应激、代谢重编程及蛋白稳态的重要枢纽。其表达和活性受到转录、转录后修饰及蛋白降解等多重调控, 从而精细决定细胞对铁死亡的敏感性。

3. ACSL4 介导的铁死亡在 ACS 中的病理作用

ACSL4 介导的铁死亡贯穿急性冠脉综合征(ACS)发生发展的多个关键环节, 从动脉粥样硬化斑块形成与失稳、急性缺血/再灌注(I/R)所致心肌细胞损伤, 到 ACS 后幸存心肌的慢性不良重构及心力衰竭, 均可见其参与其中。

3.1. 动脉粥样硬化与斑块不稳定

动脉粥样硬化是 ACS 的病理基础, 而斑块不稳定及破裂则是急性事件发生的直接诱因。研究表明, 铁死亡可通过促进血管内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞死亡, 增强局部炎症反应并加重脂质核心坏死, 从而参与斑块进展与失稳 [6] [7]。在动脉粥样硬化微环境中, 氧化低密度脂蛋白、炎症因子及活性氧等刺激因素可诱导血管壁细胞发生铁死亡, 而 ACSL4 在其中具有重要的推动作用 [6]。尽管目前针对人类斑块中 ACSL4 的直接研究仍较有限, 但已有机制研究表明, ACSL4 介导的脂质过氧化是巨噬细胞泡沫化死亡及炎症小体激活的重要环节 [6]。巨噬细胞铁死亡后释放的损伤相关分子模式可进一步放大局部炎症, 削弱纤维帽稳定性; 同时, 血管平滑肌细胞铁死亡亦可能导致纤维帽修复能力下降、结构变薄 [6]。由此可见, ACSL4 高表达可能通过促进斑块内多种细胞类型铁死亡, 增加斑块易损性。此外, 糖尿病等代谢性疾病可通过糖脂代谢紊乱进一步加剧铁死亡, 形成恶性循环 [7]。因此, 靶向 ACSL4-铁死亡轴有望为斑块稳定化及急性事件预防提供新的干预思路。

3.2. 心肌缺血/再灌注损伤

当斑块破裂导致冠状动脉急性闭塞时, 心肌 I/R 损伤成为决定心肌细胞死亡及梗死范围扩大的核心环节。大量研究表明, 铁死亡, 尤其是 ACSL4 驱动的铁死亡, 是心肌 I/R 损伤中的重要细胞死亡方式, 其激活主要发生于再灌注阶段[8]。在缺血期, 心肌细胞因能量代谢障碍而处于低氧状态, 铁死亡所需的脂质过氧化反应相对受限; 而再灌注后, 氧气迅速恢复供应, 并伴随铁离子释放及活性氧爆发, 为芬顿反应和脂质过氧化链式放大提供了条件。此时, ACSL4 可将游离多不饱和脂肪酸活化为酰基辅酶 A, 并在 LPCAT2/3 等酶作用下整合进入膜磷脂, 增加膜脂质过氧化底物供给, 从而诱发心肌细胞膜结构不可逆损伤[9] [15]。多项研究进一步证实了 ACSL4 的关键作用: 在心肌细胞缺氧/复氧模型中, ACSL4 表达显著升高, 而敲低或抑制 ACSL4 可减少脂质过氧化物积聚并提高细胞存活率[20]-[22]; 在动物 I/R 模型中, 药物干预或基因抑制 ACSL4 均可减小心肌梗死面积并改善心功能[21] [22]。此外, ACSL4 的时空调控亦较为复杂: PKC β II 可在再灌注期通过磷酸化增强 ACSL4 活性, 形成正反馈放大损伤信号[14]; RNF5 介导的泛素化降解以及 Parkin 通过线粒体自噬促进 ACSL4 降解, 均可发挥内源性保护作用[15] [16]; RBM15 介导的 m6A 修饰可增强 ACSL4 mRNA 稳定性[17], 缺氧诱导的组蛋白乳酸化亦可上调 ACSL4 表达[18]; 此外, lncRNA AABR07025387.1 可通过吸附 miR-205 上调 ACSL4, 促进铁死亡发生[23]。上述研究提示, 再灌注早期可能是靶向 ACSL4-铁死亡轴进行干预的重要窗口期。

3.3. ACS 后心室重构与心力衰竭

ACS 后幸存心肌常出现持续性重构, 表现为心肌肥大、纤维化和心功能下降。近年来研究显示, ACSL4 介导的铁死亡不仅参与急性损伤, 也可驱动慢性重构。例如, 在压力超负荷和高血压模型中, 抑制 ACSL4 可减轻心肌肥厚、纤维化及心功能恶化[24] [25]。芍药苷亦可通过 AMPK-Parkin-ACSL4 通路促进线粒体自噬并抑制铁死亡, 从而改善心肌肥厚[26]。此外, 在脓毒症相关心肌损伤中, ACSL4 同样参与铁死亡和心功能障碍[27] [28]。总体而言, ACSL4-铁死亡轴可能是连接慢性应激、氧化损伤与心室重构的重要桥梁。

4. 靶向 ACSL4 的干预策略

鉴于 ACSL4 在 ACS 病理进程中处于脂质过氧化放大和铁死亡执行的关键节点, 靶向 ACSL4 已成为实现心肌保护的重要干预思路。现有策略主要包括直接抑制其酶活性、利用已上市药物及天然产物进行间接调控, 以及围绕联合治疗与最佳干预时间窗进行策略优化。

4.1. ACSL4 直接抑制剂

开发高选择性、高活性的 ACSL4 小分子抑制剂, 是实现该通路精准干预的理想方向。近年来, 该领域已取得一定进展。Mazhari Dorooee 等报道了首个具有较好选择性的 ACSL4 抑制剂 LIBX-A401, 其晶体结构分析提示该分子可与 ACSL4 活性口袋关键残基结合, 从而竞争性阻断底物进入, 为基于结构的药物设计提供了重要依据[29]。随后, Charnelle 等通过药物化学优化获得一类新型高效抑制剂, 其在纳摩尔水平即可抑制 ACSL4 酶活性, 并在细胞及动物模型中表现出显著抗铁死亡作用, 提示 ACSL4 直接抑制剂正由工具化合物向候选药物迈进[30]。此外, Huang 等通过虚拟筛选与实验验证发现新的 ACSL4 抑制剂先导化合物, 可减轻小鼠肝脏缺血/再灌注损伤中的铁死亡, 进一步证明其体内应用潜力[31]。总体而言, ACSL4 直接抑制剂的发展为铁死亡相关疾病干预提供了新的药理学基础。

4.2. 药物再利用与天然产物干预

从已上市药物和天然产物中筛选 ACSL4 调节剂, 是缩短研发周期、加速临床转化的可行路径。Marteau 等系统筛选 FDA 批准药物库, 发现部分抗真菌药物(如特比萘芬)可抑制 ACSL4 活性并减轻细胞铁死亡,

提示“老药新用”具有现实可行性[32]。与此同时,多种天然产物已被证实可通过靶向 ACSL4 轴发挥心肌保护作用。黄芩苷可下调 ACSL4 表达,抑制心肌 I/R 损伤中的铁死亡并缩小梗死面积[21];中药复方 HJ11 亦可通过抑制 ACSL4 介导的铁死亡减轻大鼠心肌 I/R 损伤[22]。在慢性心脏重构模型中,荷叶碱可激活 SENP1,促进 ACSL4 降解,从而抑制压力超负荷诱导的心肌铁死亡和重构[24];芍药苷则可通过 AMPK-Parkin 通路增强线粒体自噬并促进 ACSL4 降解,改善心肌肥厚[26]。此外,Yan 等应用先进技术直接证实水飞蓟宾可结合并抑制 ACSL4 [33]。上述研究提示,天然产物在 ACSL4-铁死亡通路干预中具有多靶点、低毒性和较好的转化潜力[34]。

4.3. 联合治疗与时间窗干预

考虑到铁死亡网络的复杂性,联合干预不同环节或与现有治疗策略联用,可能获得更优的协同效应。潜在方案包括:将 ACSL4 抑制剂与铁螯合剂(如去铁胺)联用,从底物供给和铁依赖催化两个层面共同阻断铁死亡[35];或与脂溶性抗氧化剂(如 Ferrostatin-1)联用,以同步抑制脂质过氧化底物生成并清除已形成的脂质过氧化物[36]。此外,联合调控 ACSL4 上游分子,如 PKC β II 和 RNF5,也有望实现更精细的动态干预[16][37]。同样,干预时机也至关重要。研究显示,心肌 I/R 损伤中的铁死亡主要发生于再灌注阶段而非缺血阶段[8],因此再灌注早期应被视为靶向 ACSL4-铁死亡轴的关键窗口。动物实验表明,在再灌注开始时给予 ACSL4 抑制剂或相关天然产物(如黄芩苷),可获得较为显著的心肌保护效应[21]。对于 ACS 后慢性心室重构,则可能需要长期或间歇性给药,以持续抑制 ACSL4 相关病理过程。未来仍需结合临床研究,进一步明确不同病理阶段的最佳干预时机、给药方式及联合策略。

5. 临床转化价值

随着 ACSL4 在 ACS 病理机制中的作用逐步明确,其临床转化价值日益受到关注。ACSL4 不仅有望成为新的治疗靶点,也可能用于疾病诊断、风险分层及预后评估。

5.1. ACSL4 作为生物标志物的潜力

已有临床研究提示,循环 ACSL4 水平与心血管疾病严重程度及不良预后相关,显示出其作为生物标志物的潜力[1]。在急性心肌梗死患者中,血清 ACSL4 水平明显升高,且与冠状动脉病变程度呈正相关[2]。进一步研究表明,在急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)合并射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)患者中,较高的血清 ACSL4 水平可独立预测 PCI 术中无复流现象[3]。此外,在 2 型糖尿病合并 STEMI 患者中,血清 ACSL4 升高亦与 PCI 术后不良预后相关[38]。上述结果提示,ACSL4 检测有望辅助识别高危患者,并为早期强化干预提供参考。

5.2. ACSL4 与预后评估模型

单一生物标志物的预测能力有限,联合多指标构建模型有助于提高预后评估效能。研究显示,ACSL4 联合胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和 Dickkopf 相关蛋白 1 (DKK1)对 T2DM 合并 STEMI 患者 PCI 术后不良预后的预测效能优于单一指标,AUC 可达 0.947 [39]。另一项针对急性失代偿性心力衰竭(ADHF)患者的研究发现,ACSL4、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 C 反应蛋白(CRP)联合后,对患者出院后 1 年内主要不良心血管事件(MACE)的预测 AUC 为 0.930 [40]。这些结果提示,ACSL4 可能与炎症反应及代谢异常共同参与疾病进展,联合模型更能反映 ACS 相关病理网络的复杂性。

6. 未来挑战与展望

尽管 ACSL4 作为 ACS 中铁死亡的重要调控节点及潜在治疗靶点已获得较多证据支持,但其机制阐

明、临床转化及精准应用仍面临多重挑战,也为后续研究提供了明确方向。首先,ACSL4 虽受 PKC β II 磷酸化[14]、RNF5 与 Parkin 介导的泛素化降解[15] [16]、m6A RNA 修饰[17]及乳酸化修饰[18]等多层级调控,但这些修饰在缺血期、再灌注早期及慢性重构期如何时序激活、协同作用并整合上游信号,仍缺乏系统认识。此外,ACSL4 介导的铁死亡与凋亡、焦亡等其他细胞死亡形式之间的交互关系及主导地位转换,也有待进一步明确[5]。其次,ACSL4 靶向干预的临床转化仍存在明显瓶颈。当前具有代表性的直接抑制剂,如 LIBX-A401 [29]及 Huang 等报道的先导化合物[31],虽已在临床前模型中显示出较好活性,但其心脏靶向性、长期安全性以及对正常脂质代谢的潜在影响仍需进一步评估。与此同时,ACSL4 在不同组织中的分布特征、疾病特异性表达谱及循环检测标准化问题,也限制了其作为生物标志物的推广应用[41]-[43]。

未来研究可重点聚焦以下三个方面:(1) 在机制层面,借助单细胞测序、空间组学等技术,解析 ACSL4 在心肌细胞、成纤维细胞及内皮细胞等不同细胞亚群中的表达特征与功能差异,明确其关键下游脂质过氧化产物;(2) 在转化层面,开发心脏或病灶靶向的 ACSL4 抑制剂递送系统,并探索其与抗血小板、他汀类药物等标准治疗的合理联合方案;(3) 在临床层面,依托多中心队列研究验证循环 ACSL4 及相关脂质谱在 ACS 风险分层和预后评估中的价值[42] [43],并设计前瞻性临床试验,系统评估 ACSL4 抑制剂在再灌注期等关键时间窗干预的安全性与其有效性[8]。总体而言,围绕 ACSL4 调控网络的深入解析及其干预策略的优化,有望推动 ACS 精准防治取得新的突破。

7. 结论

综上,ACSL4 是 ACS 相关铁死亡的重要调控节点,参与斑块不稳定、心肌缺血/再灌注损伤及后续心室重构等病理过程。靶向 ACSL4 在抑制脂质过氧化、减轻心肌损伤及改善预后方面具有潜在应用价值,并有望成为 ACS 精准防治的新方向。尽管其临床转化仍面临靶向性、安全性及干预时机等问题,但随着机制研究深入,ACSL4 有望为 ACS 防治提供新的理论依据。

参考文献

- [1] Liblik, K., Th  berge, E., Gomes, Z., Burbidge, E., Menon, N., Gobran, J., *et al.* (2023) Improving Wellbeing after Acute Coronary Syndrome. *Current Problems in Cardiology*, **48**, Article ID: 101201. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101201>
- [2] Hao, Y., Liu, J., Liu, J., Yang, N., Smith, S.C., Huo, Y., *et al.* (2019) Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, **139**, 1776-1785. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.037655>
- [3] Li, J., Peng, H., Zhao, X., You, N., Wu, Y., Wang, J., *et al.* (2020) Analysis of Situation of Acute Coronary Syndrome Based on the Date of the Improving Care for Cardiovascular Disease in China—Acute Coronary Syndrome (CCC-ACS) Project: Single-Centre Observational Study. *Postgraduate Medical Journal*, **96**, 742-746. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2019-137008>
- [4] Wang, B., Wang, Y., Zhang, J., Hu, C., Jiang, J., Li, Y., *et al.* (2023) ROS-Induced Lipid Peroxidation Modulates Cell Death Outcome: Mechanisms behind Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Archives of Toxicology*, **97**, 1439-1451. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03476-6>
- [5] Kong, Y., Li, J., Lin, R., Lu, S., Rong, L., Xue, Y., *et al.* (2024) Understanding the Unique Mechanism of Ferroptosis: A Promising Therapeutic Target. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, Article 1329147. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1329147>
- [6] Wang, Z., Dang, Y., Li, Y., Zhang, Y., Zhou, S., Zhang, Z., *et al.* (2025) Recent Advances in the Interaction of Ferroptosis and Immune-Mediated Inflammation in Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1691705. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1691705>
- [7] Huang, W., Han, X., Meng, Z., Chen, X., Lyu, A. and Cheung, K.C.P. (2025) Ferroptosis in Diabetic Cardiomyopathy and Atherosclerosis: Mechanisms and Clinical Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 10661. <https://doi.org/10.3390/ijms262110661>

- [8] Tang, L., Luo, X., Tu, H., Chen, H., Xiong, X., Li, N., *et al.* (2021) Ferroptosis Occurs in Phase of Reperfusion but Not Ischemia in Rat Heart Following Ischemia or Ischemia/Reperfusion. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **394**, 401-410. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01932-z>
- [9] Jiang, Y., Zhang, M. and Sun, M. (2025) ACSL4 at the Helm of the Lipid Peroxidation Ship: A Deep-Sea Exploration Towards Ferroptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1594419. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1594419>
- [10] 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>
- [11] Lee, H. and Gan, B. (2022) Ferroptosis Execution: Is It All about ACSL4? *Cell Chemical Biology*, **29**, 1363-1365. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2022.08.002>
- [12] Samovich, S.N., Mikulska-Ruminska, K., Dar, H.H., Tyurina, Y.Y., Tyurin, V.A., Souryavong, A.B., *et al.* (2024) Strikingly High Activity of 15-Lipoxygenase towards Di-Polyunsaturated Arachidonoyl/Adrenoyl-Phosphatidylethanolamines Generates Peroxidation Signals of Ferroptotic Cell Death. *Angewandte Chemie International Edition*, **63**, e202314710. <https://doi.org/10.1002/anie.202314710>
- [13] Yang, Y., Zhu, T., Wang, X., Xiong, F., Hu, Z., Qiao, X., *et al.* (2022) ACSL3 and ACSL4, Distinct Roles in Ferroptosis and Cancers. *Cancers*, **14**, Article No. 5896. <https://doi.org/10.3390/cancers14235896>
- [14] Zhang, H., Hu, B., Li, Z., Du, T., Shan, J., Ye, Z., *et al.* (2022) PKC β II Phosphorylates ACSL4 to Amplify Lipid Peroxidation to Induce Ferroptosis. *Nature Cell Biology*, **24**, 88-98. <https://doi.org/10.1038/s41556-021-00818-3>
- [15] Xiao, D., Chang, W., Ao, X., Ye, L., Wu, W., Song, L., *et al.* (2025) Parkin Inhibits Iron Overload-Induced Cardiomyocyte Ferroptosis by Ubiquitinating ACSL4 and Modulating PUFA-Phospholipids Metabolism. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **15**, 1589-1607. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.12.027>
- [16] Shuai, T., Lu, Y., Zhang, Y., Li, M., Chen, L., Fang, P., *et al.* (2026) RNF5-Mediated Ubiquitination of ACSL4 Attenuates Ferroptosis and Confers Cardioprotection against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Biochemical Pharmacology*, **243**, Article ID: 117524. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117524>
- [17] Cheng, Y., Wan, J., Xu, Y., Liu, S., Li, L., Zhou, J., *et al.* (2025) RBM15 Promotes Hypoxia/Reoxygenation-Induced Ferroptosis in Human Cardiomyocytes by Mediating m6A Modification of ACSL4. *Hereditas*, **162**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1186/s41065-025-00453-0>
- [18] Lv, J., Yin, M. and Jin, H. (2025) Hypoxia Aggravates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through the Promotion of Ferroptosis via ACSL4 Lactylation. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **18**, 1132-1145. <https://doi.org/10.1007/s12265-025-10671-6>
- [19] Merkel, M., Goebel, B., Boll, M., Adhikari, A., Maurer, V., Steinhilber, D., *et al.* (2023) Mitochondrial Reactive Oxygen Species Formation Determines ACSL4/LPCAT2-Mediated Ferroptosis. *Antioxidants (Basel)*, **12**, Article No. 1590. <https://doi.org/10.3390/antiox12081590>
- [20] Han, Y., Yuan, H., Li, F., Yuan, Y., Zheng, X., Zhang, X., *et al.* (2023) Ammidin Ameliorates Myocardial Hypoxia/Reoxygenation Injury by Inhibiting the ACSL4/AMPK/mTOR-Mediated Ferroptosis Pathway. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **23**, Article No. 459. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04289-x>
- [21] Fan, Z., Cai, L., Wang, S., Wang, J. and Chen, B. (2021) Baicalin Prevents Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Inhibiting ACSL4 Mediated Ferroptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 628988. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628988>
- [22] Zhang, F., Li, Z., Gao, P., Zou, J., Cui, Y., Qian, Y., *et al.* (2022) HJ11 Decoction Restrains Development of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats by Suppressing ACSL4-Mediated Ferroptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1024292. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1024292>
- [23] Sun, W., Wu, X., Yu, P., Zhang, Q., Shen, L., Chen, J., *et al.* (2022) LncAABR07025387.1 Enhances Myocardial Ischemia/reperfusion Injury via miR-205/ACSL4-Mediated Ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 672391. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.672391>
- [24] Liu, Y., Ding, Y., Che, Y., Yuan, Y., Qiu, H. and Tang, Q. (2026) Nuciferine Inhibits Pressure Overload-Induced Cardiac Remodeling by Activating the SENP1-ACSL4-Ferroptosis Axis. *Journal of Advanced Research*, **83**, 807-822. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.08.020>
- [25] Hao, R., Wang, X., Liu, C. and Xue, J. (2025) Membrane-Associated RING-CH-Type Finger 6 Protects against Hypertension-Induced Cardiac Remodeling by Suppressing Cardiomyocyte Ferroptosis through the Degradation of ACSL4. *Inflammation*, **48**, 4475-4491. <https://doi.org/10.1007/s10753-025-02340-2>
- [26] Wang, Y., Lin, S., Liu, J., Hu, S., Zeng, J., Wang, M., *et al.* (2026) Paeoniflorin Mitigates Myocardial Hypertrophy by Regulating Mitophagy and Ferroptosis Mediated by Mitochondria-Associated AMPK-Parkin-ACSL4 Pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, **245**, 98-114. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.12.036>
- [27] Gao, R., Ou, F., Lin, J., *et al.* (2024) ACSL4 Regulates LPS-Induced Ferroptosis in Cardiomyocytes through FASN.

Annals of Clinical & Laboratory Science, **54**, 756-764.

- [28] Li, F., Hu, H., Wu, L., Luo, B., Zhou, Y., Ren, J., *et al.* (2024) Ablation of Mitophagy Receptor FUNDC1 Accentuates Septic Cardiomyopathy through ACSL4-Dependent Regulation of Ferroptosis and Mitochondrial Integrity. *Free Radical Biology and Medicine*, **225**, 75-86. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.039>
- [29] Mazhari Dorooee, D., Ravez, S., Vertommen, D., Renault, N., Papadopoulos, N., Marteau, R., *et al.* (2025) LIBX-A401: A Novel Selective Inhibitor of Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 4 (ACSL4) and Its Binding Mode. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202500518. <https://doi.org/10.1002/anie.202500518>
- [30] Charnelle, E., Gobert, A., Marteau, R., Pautric, M., Renault, N., Jonneaux, A., *et al.* (2025) Discovery of Potent Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 4 (ACSL4) Inhibitors with Antiferroptotic Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, **68**, 15766-15784. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c00739>
- [31] Huang, Q., Ru, Y., Luo, Y., Luo, X., Liu, D., Ma, Y., *et al.* (2024) Identification of a Targeted ACSL4 Inhibitor to Treat Ferroptosis-Related Diseases. *Science Advances*, **10**, eadk1200. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adk1200>
- [32] Marteau, R., Ravez, S., Mazhari Dorooee, D., Bouchaoui, H., Porte, K., Devedjian, J., *et al.* (2022) Repositioning of FDA-Approved Antifungal Agents to Interrogate Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 4 (ACSL4) in Ferroptosis. *Biochemical Pharmacology*, **204**, Article ID: 115239. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115239>
- [33] Yan, W., Wang, D., Wan, N., Wang, S., Shao, C., Zhang, H., *et al.* (2022) Living Cell-Target Responsive Accessibility Profiling Reveals Silibinin Targeting ACSL4 for Combating Ferroptosis. *Analytical Chemistry*, **94**, 14820-14826. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c03515>
- [34] Zuo, H., Huang, H., Lin, Y., Liu, K., Lin, T., Wang, Y., *et al.* (2023) Effects of Natural Products on Enzymes Involved in Ferroptosis: Regulation and Implications. *Molecules*, **28**, Article No. 7929. <https://doi.org/10.3390/molecules28237929>
- [35] Du, Y. and Guo, Z. (2022) Recent Progress in Ferroptosis: Inducers and Inhibitors. *Cell Death Discovery*, **8**, Article No. 501. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-01297-7>
- [36] Scarpellini, C., Klejborowska, G., Lanthier, C., Hassannia, B., Vanden Berghe, T. and Augustyns, K. (2023) Beyond Ferrostatin-1: A Comprehensive Review of Ferroptosis Inhibitors. *Trends in Pharmacological Sciences*, **44**, 902-916. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.08.012>
- [37] 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>
- [38] Ran, P., Yang, J., Li, J., Li, G., Wang, Y., Qiu, J., *et al.* (2021) A Risk Score to Predict In-Hospital Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome at Early Medical Contact: Results from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome (CCC-ACS) Project. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article No. 167. <https://doi.org/10.21037/atm-21-31>
- [39] Huang, J., Wei, X., Wang, Y., Jiang, M., Lin, Y., Su, Z., *et al.* (2021) Comparison of Prognostic Value among 4 Risk Scores in Patients with Acute Coronary Syndrome: Findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-ACS (CCC-ACS) Project. *Medical Science Monitor*, **27**, e928863. <https://doi.org/10.12659/msm.928863>
- [40] Hu, D.Q., Hao, Y.C., Liu, J., *et al.* (2022) Pre-Hospital Delay in Patients with Acute Myocardial Infarction in China: Findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome (CCC-ACS) Project. *Journal of Geriatric Cardiology*, **19**, 276-283.
- [41] Chen, F., Kang, R., Liu, J. and Tang, D. (2023) The ACSL4 Network Regulates Cell Death and Autophagy in Diseases. *Biology*, **12**, Article No. 864. <https://doi.org/10.3390/biology12060864>
- [42] D'Agostino, A., Madonna, R., Salvatore, M. and Franzese, M. (2026) Multiomics Insights into Epigenetic Mechanisms and Their Role as Biomarkers for Acute Coronary Syndrome. *Heart Failure Clinics*, **22**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2025.08.007>
- [43] Wang, X., Huang, L., Hou, M., Guo, J. and Li, X. (2025) Ferroptosis Genes and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Outcomes: A Predictive Signature. *Heliyon*, **11**, e41534. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41534>