基础研究

长链酰基辅酶 A 合成酶 4 在脓毒症炎症反应中的作用

黄晓飞，孙田静，段海真，喻安永
（遵义医科大学附属医院 急诊科，贵州 遵义 563000）

[摘 要] **目的** 探讨长链酰基辅酶 A 合成酶 4（ACSL4）在脓毒症中的作用及潜在机制，为脓毒症的临床治疗提供新的靶点。**方法** 采用盲肠结扎穿刺术（CLP）建立小鼠脓毒症模型，设置对照组、CLP 模型及 ACSL4 特异性抑制剂 PRGL493 干预组（0.125、0.25、1 mg/kg）；连续观察 7 d 小鼠生存状况及体质量变化，检测外周血 ACSL4 表达水平，通过临床评分评估小鼠一般状态，采用 HE 染色观察肺、肝、肾、脾脏病理损伤，Elisa 检测生化功能和炎症因子水平。**结果** CLP 脓毒症模型组小鼠外周血 ACSL4 水平较对照组显著升高。与 CLP 组相比，0.125、0.25 mg/kg PRGL493 组小鼠 7 d 生存率显著提高（$P<0.05$），其中 0.25 mg/kg 组保护作用最显著。PRGL493 干预可降低脓毒症小鼠外周血 ACSL4 表达，改善小鼠一般状态及临床评分，减轻肺、肝、肾、脾脏的病理损伤，显著降低血清肌酐、尿素氮、乳酸脱氢酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平，同时降低促炎细胞因子 TNF-α 水平、升高抗炎因子 IL-10 水平。**结论** ACSL4 在脓毒症小鼠外周血中高表达，其特异性抑制剂 PRGL493 可通过抑制 ACSL4 活性，减轻脓毒症小鼠的炎症反应及多器官损伤，提高生存率，提示 ACSL4 可作为脓毒症治疗的潜在靶点。

[关键词] 脓毒症；长链酰基辅酶 A 合成酶 4；多器官损伤；炎症反应
[中图法分类号] R631 [文献标志码] A [文章编号] 2096-8159(2026)06-0615-08

The role of Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 in the inflammatory response of sepsis

Huang Xiaofei, *Sun Tianjing*, *Duan Haizhen*, *Yu Anyong*
(Department of Emergency, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the role of Acyl-CoA synthetase long chain family member 4 (ACSL4) in sepsis and to explore its potential as a therapeutic target for clinical intervention. **Methods** A sepsis mouse model was established by cecal ligation and puncture (CLP). Mice were randomly assigned to a sham group, a CLP group, and PRGL493 treatment groups receiving an ACSL4-specific inhibitor at doses of 0.125, 0.25, or 1 mg/kg. Survival and body weight were monitored for 7 consecutive days. ACSL4 expression in peripheral blood was measured. General condition was assessed using a clinical scoring system. Histopathological changes in the lung, liver, kidney, and spleen were evaluated by hematoxylin and eosin staining. Serum biochemical parameters and inflammatory cytokines were determined by ELISA. **Results** Compared with the control group, ACSL4 expression in peripheral blood was significantly increased in septic mice in the CLP group. Compared with the CLP group, the 7-day survival rate was significantly improved in the PRGL493-treated groups at 0.125 mg/kg and 0.25 mg/kg ($P<0.05$), with the most pronounced protective effect observed at 0.25 mg/kg. PRGL493 treatment reduced the expression of ACSL4 in peripheral blood of septic mice, improved their general condition and clinical scores, alleviated pathological damage to the lung, liver, kidney and spleen In addition, PRGL493 significantly reduced serum levels of creatinine (Crea), blood urea nitrogen (BUN), lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST), decreased the pro-inflammatory cytokine TNF-α,

[基金项目]国家临床重点专科建设项目（NO：xm040212）；贵州省教育厅高等学校自然科学研究项目[NO：黔教技（2024）141]；贵州省急诊医学临床医学研究中心[NO：黔科合平 LCZX（2025）004]。
[通信作者]喻安永，男，博士，主任医师，博士生导师，研究方向：急危重症，E-mail：anyongyu@zmu.deu.cn。

and increased the anti-inflammatory cytokine IL-10. **Conclusion** ACSL4 is highly expressed in the peripheral blood of septic mice. Pharmacological inhibition of ACSL4 with PRGL493 alleviates systemic inflammation and multiple organ injury and improves survival, suggesting that ACSL4 may serve as a promising therapeutic target for sepsis.

[**Key words**] sepsis; Acyl-CoA synthetase long chain family member 4; multiple organ injury; inflammatory response

脓毒症是感染引起的宿主反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍[1],现已成为全球的重要公共卫生问题之一[2]。目前认为,炎症反应与免疫失衡是驱动脓毒症进展、导致器官功能损伤及死亡的核心病理生理环节[3]。长链酰基辅酶A合成酶4(Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4,ACSL4)是酰基辅酶A合成酶家族的重要成员[4],主要表达于巨噬细胞、内皮细胞等与炎症反应密切相关的细胞中,主要功能是特异性催化游离高不饱和脂肪酸(highly unsaturated fatty acids,HUFA)生成对应的酰基辅酶A酯[5]。经ACSL4依赖性反应生成的含高不饱和脂肪酸的磷脂,既是脂质介质的前体,参与炎症反应的调控,也是氧化应激的重要作用靶点,参与铁死亡等病理过程[6]。本研究探讨ACSL4在脓毒症炎症反应中的作用,旨在为脓毒症的治疗提供新的潜在靶点。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　实验动物　本研究选取130只SPF级C57BL/6J雄性小鼠作为研究对象,周龄为6~8周,体质量为22 g,由重庆彼来特生物科技有限公司提供,实验动物使用许可证编号为SCXK(湘)2021-0002。本实验方案已通过遵义医科大学附属医院实验动物伦理委员会审核批准,伦理审批号为zyfy-an-2023-0006。

1.1.2　实验材料　PRGL493购自Selleck公司;小鼠肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)、白介素-10(interleukin-10,IL-10)试剂盒以及小鼠丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、小鼠天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、小鼠乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、小鼠肌酐(creatinine,Crea)、小鼠血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)试剂盒均购自Elabscience公司。苏木精-伊红(HE)染色试剂盒则来源于北京索莱宝科技有限公司。

1.1.3　实验设备　小动物气体麻醉机(MATRX,美国);化学发光多功能检测仪赛默飞(美国);低温离心机(Beckman Coulter,美国);倒置成像显微镜(尼康,日本)。

1.2　方法

1.2.1　实验动物分组与造模　采用随机数字表法将实验小鼠分为对照组(Control组,$n=20$),CLP + vehicle组40只,CLP + 0.125 mg/kg PRGL493组20只,CLP + 0.25 mg/kg PRGL493组20只以及CLP + 1 mg/kg PRGL493组30只。本研究采用CLP小鼠脓毒症模型。小鼠术前禁食不禁水12 h,采用异氟烷气体麻醉后,取仰卧位固定,腹部常规剃毛、消毒,沿腹正中线做长约1.5 cm纵向切口逐层开腹,仔细游离盲肠末端,于盲肠远端2/3处用4-0无菌丝线紧紧结扎,随即使用18G无菌针头在结扎部位远端贯通穿刺1次,随后将盲肠还纳腹腔,分层缝合关腹。术后立即皮下注射预热至37 ℃的1 mL无菌生理盐水行液体复苏,并将小鼠置于37 ℃恒温加热垫上保温直至完全苏醒。对照组小鼠采取与CLP组完全相同的麻醉、手术区域消毒及腹腔暴露操作,仅不进行盲肠结扎和穿刺。PRGL493按照说明书进行溶解后冻存于-20 ℃,使用时取适量配置为不同浓度的工作液,造模前1 h进行腹腔注射,CLP组及对照组腹腔注射相同剂量的生理盐水。

1.2.2　临床评分　根据文献[7],对CLP术后24 h采用盲法,对小鼠症状进行临床严重程度评分。评分内容包含结膜炎、腹泻、毛发状态及嗜睡程度4项指标,每项指标按严重程度给予0~2分。具体评分标准为:结膜炎(0分=正常,无结膜炎;1分=睁眼伴严重分泌物;2分=闭眼或眼睑模糊,有严重分泌物);腹泻(0分=正常大便;1分=大便稀软;2分=严重腹泻);毛发(0分=毛发整洁,有

光泽;1 分 = 毛发粗糙,暗色,未经整理;2 分 = 毛发粗糙,暗色,未经整理且竖毛);嗜睡(0 分 = 正常运动和反应,中度刺激后活动 >2 步;1 分 = 不活跃,警觉性较差,中度刺激后活动 <2 步;2 分 = 嗜睡,中度刺激后仅抬头)。各项评分之和即为该时间点的临床评分总分。

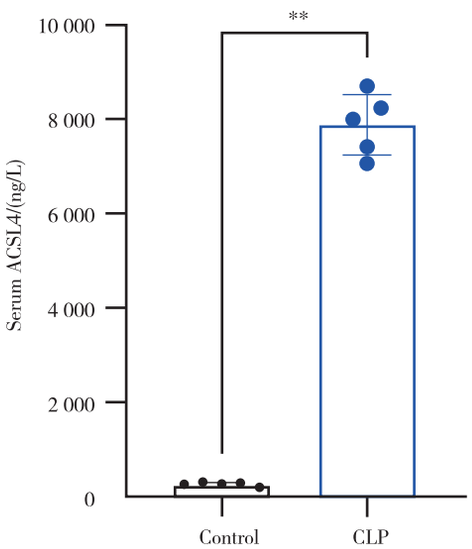
1.2.3　ELISA 检测生化指标及炎症因子　收集小鼠血清,严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作,采用双抗体夹心法检测相关指标。将标准品及待测样本加入已包被相应抗体的酶标板中孵育,使抗原与抗体特异性结合,洗涤后加入生物素化检测抗体,再次孵育洗涤后加入辣根过氧化物酶标记的亲和素,经显色剂避光显色后加终止液终止反应,于相应波长处测定各孔吸光度值,根据标准曲线计算样本中各生化指标及炎症因子的浓度。

1.2.4　肺、肝、肾、脾组织 HE 染色　取小鼠肺、肝、肾、脾组织,经 4% 多聚甲醛固定后,常规石蜡包埋,切成 4 ~5 μm 厚切片。切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,入苏木精染液染色 5 ~10 min,流水冲洗,1% 盐酸乙醇分化数秒,流水充分返蓝 15 min,入伊红染液染色 1 ~3 min。染色后经梯度乙醇脱水、二甲苯透明,中性树胶封片,于光学显微镜下观察各组织病理学变化并拍照记录。

1.3　统计学分析　采用 SPSS 29.0 及 GraphPad Prism 10.0 统计软件进行数据处理与分析。实验数据符合正态分布,两组间比较采用独立样本 t 检验;组内重复测量数据采用重复测量方差分析;多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验,若方差不齐采用 Welch 校正后再分析,组间两两比较采用 Games-Howell 检验。小鼠生存率分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线绘制及 Log-rank 检验。以 P <0.05 为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　脓毒症小鼠外周血 ACSL4 表达上调　本研究检测了小鼠外周血中 ACSL4 的表达水平,以探讨其与脓毒症发生的关联。结果显示,对照组小鼠外周血 ACSL4 水平极低,而 CLP 脓毒症小鼠外周血 ACSL4 水平显著升高(P <0.001)。结果提示,外周血 ACSL4 的表达上调可能与脓毒症的发生发展密切相关(图 1)。



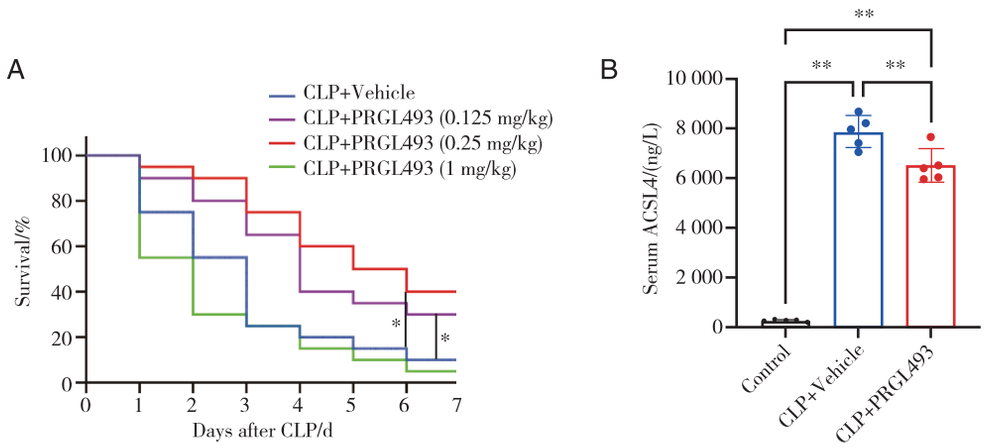
**: P <0.01。

图 1　CLP 小鼠外周血中 ACSL4 水平

2.2　抑制 ACSL4 可显著提高脓毒症小鼠生存率　为进一步探讨抑制 ACSL4 对脓毒症小鼠预后的影响,本研究在 CLP 诱导的脓毒症小鼠模型中,采用 ACSL4 特异性抑制剂 PRGL493 进行干预,设置 0.125、0.25、1 mg/kg 3 个给药剂量组,连续观察 7 d小鼠的生存状况。生存曲线分析结果显示,CLP 组小鼠 7 d 生存率极低,仅约 10%,多数小鼠在造模后 3 d 内死亡;与之相比,0.125、0.25 mg/kg PRGL493 组小鼠生存率均显著提高(P <0.05),其中 0.125 mg/kg 组 7 d 生存率约为 30%,0.25 mg/kg 组保护作用最为明显,7 d 生存率约为 60%;而 1 mg/kg组小鼠生存率与 CLP 组相近,未观察到明显改善(图 2A)。综上,后续实验采用保护作用最显著的 0.25 mg/kg PRGL493 剂量进行研究。进一步检测了 0.25 mg/kg PRGL493 对组外周血 ACSL4 水平表达的影响,结果显示较 CLP 组显著下降(P <0.01,图 2B)。

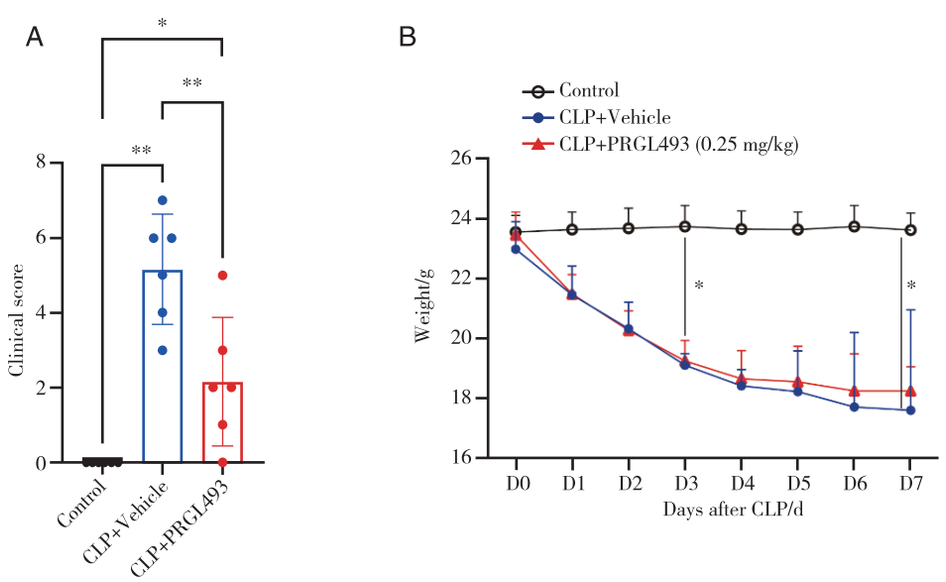
2.3　抑制 ACSL4 可改善脓毒症小鼠一般状况、临床评分及体质量变化　CLP 造模后,与对照组相比小鼠睁眼伴有严重的分泌物,出现腹泻,毛发粗糙,缺少整理,嗜睡不活跃,刺激后仅抬头。相比之下 PRGL4993 组小鼠眼睑正常,大便疏松毛发整洁、有光泽,正常运动。CLP 造模后 24 h,与对照组相比,CLP 组以及 PRGL493 组小鼠的临床评分均显著升高(P <0.05)。与 CLP 组相比,PRGL493 组小鼠临床评分明显降低,说明 PRGL493 可改善 CLP 小鼠临床评分(P <0.01,图 3A)。

连续 7 d 观察期内，对照组小鼠体质量无明显波动。CLP 组以及 PRGL493 干预的 CLP 组小鼠在造模后第 1 ~5 天均出现体质量明显下降趋势，且整体变化趋势基本一致。其中，CLP 组小鼠体质量下降较为明显，于第 5 天时降至最低值；PRGL493 组小鼠体质量下降幅度相对平缓，且在第 5 天之后呈现出一定的回升趋势，至第 7 天，其体质量略高于对照组，但差异不显著（图 3B）。



A：抑制 ACSL4 对 CLP 小鼠生存率的影响；B：PRGL493 对 CLP 小鼠外周血 ACSL4 表达的影响；**：$P<0.01$。

图 2　抑制 ACSL4 对 CLP 小鼠生存率及外周血 ACSL4 的影响



A：各组小鼠临床评分；B：各组小鼠体质量变化；*、**：$P<0.05$、$P<0.01$。

图 3　抑制 ACSL4 对 CLP 小鼠临床评分及体重变化的影响

2.4　抑制 ACSL4 可减轻脓毒症小鼠多器官病理损伤　HE 染色结果显示，与对照组相比，CLP 组小鼠肺组织可见肺泡间隔明显增厚、结构紊乱，伴大量炎性细胞浸润及充血；肝组织呈现肝细胞排列紊乱，局部区域充血并可见炎性细胞浸润；肾组织肾小管周围充血显著，肾间质有炎性细胞浸润；脾脏红髓区充血明显，白髓与红髓结构界限模糊（图 4）。

经 PRGL493 干预后，脓毒症小鼠肺组织肺泡结构较完整，间隔增厚及充血浸润程度减轻；肝组织肝细胞排列更规整，充血与炎性浸润明显减少；肾组织肾小管周围充血及肾间质炎性浸润得到明显缓解；脾脏充血程度降低，白髓与红髓结构界限更清晰。上述结果表明，PRGL493 可有效减轻 CLP 诱导的脓毒症小鼠肺、肝、肾及脾脏的病理损伤，对脓毒症多器官损伤具有一定的保护作用（图 4）。

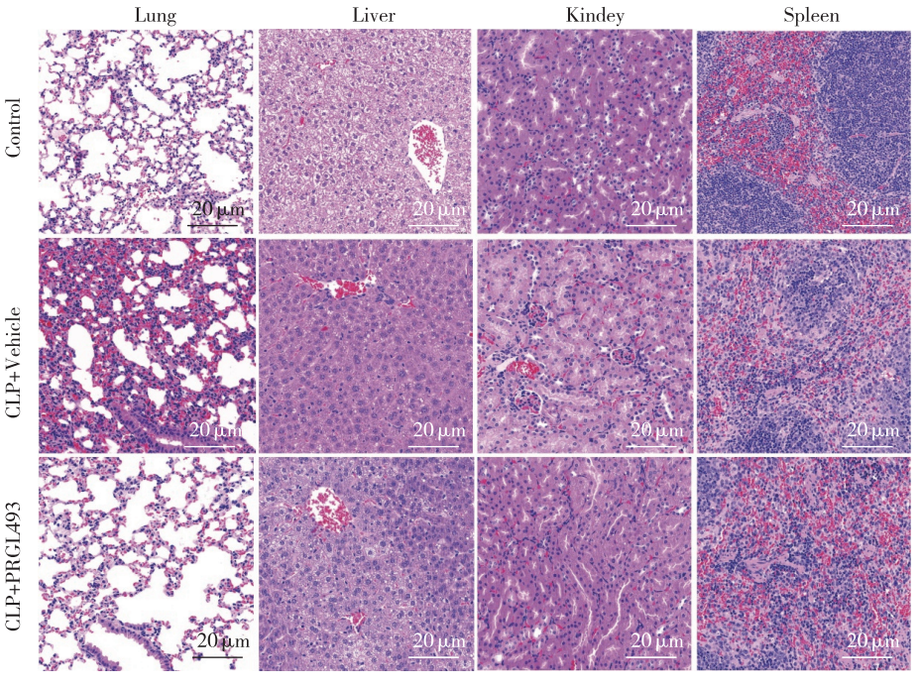
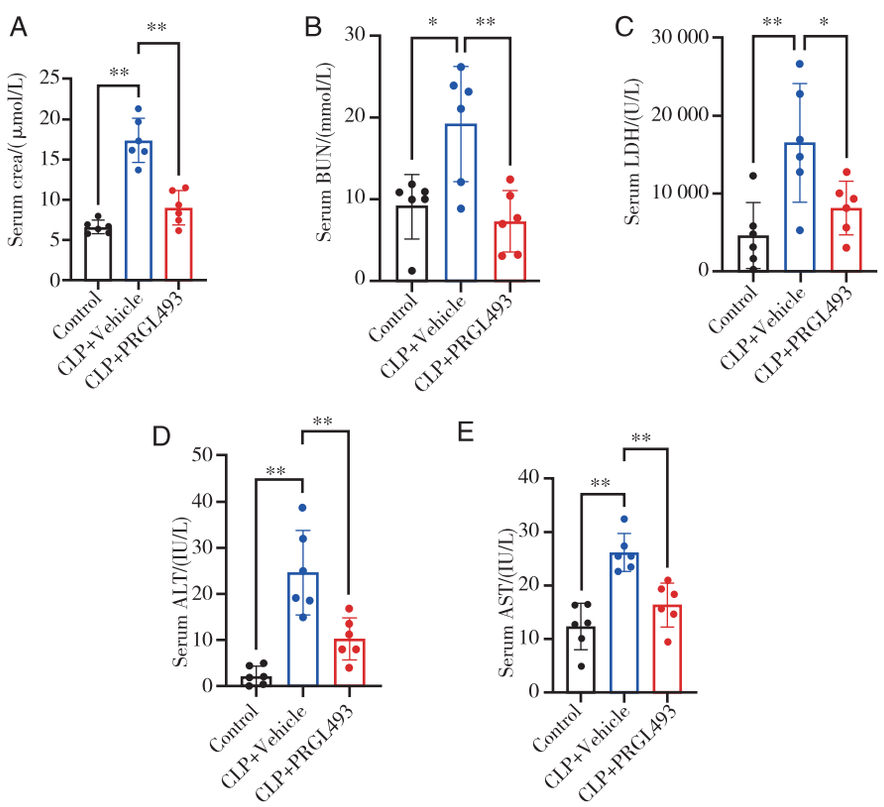


图 4　各组 CLP 小鼠肺、肝、肾、脾脏组织 HE 染色

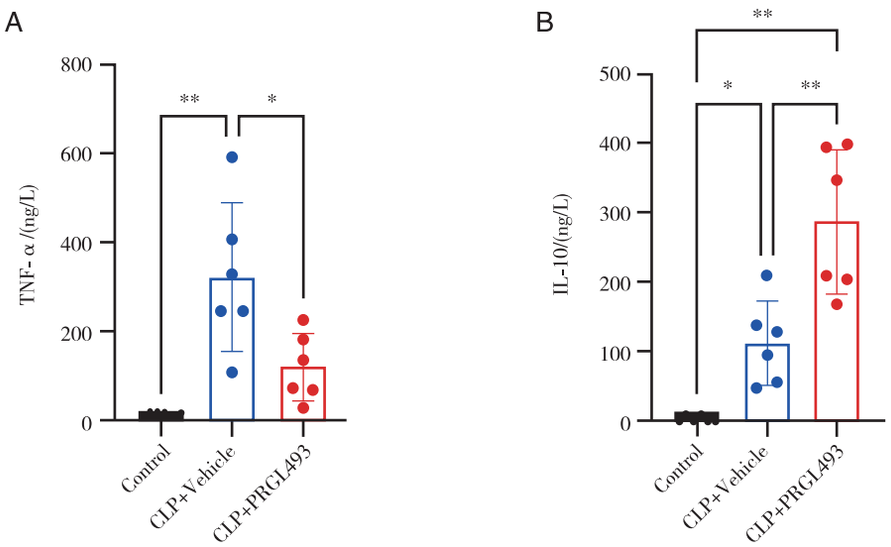
2.5　*抑制 ACSL4 可改善脓毒症小鼠多器官功能损伤*　与正常组相比，CLP 脓毒症模型小鼠 Crea、BUN、LDH、ALT 及 AST 水平均显著升高（$P<0.05$），说明 CLP 造模成功，诱导了小鼠心脏、肾、肝等多器官功能损伤。经 PRGL493 干预后，上述指标较 CLP 组显著降低（$P<0.05$，图 5）。



A：Crea；B：BUN；C：LDH；D：ALT；E：AST；*、**：$P<0.05$、$P<0.01$。

图 5　各组 CLP 小鼠生化指标检测

2.6　抑制 ACSL4 可减轻脓毒症小鼠炎症反应　与对照组相比，CLP 组小鼠血清促炎因子 TNF-α 水平、抗炎因子 IL-10 水平明显上升（$P<0.05$）。经 PRGL493 干预后，小鼠血清 TNF-α 水平较 CLP 组显著降低，IL-10 显著升高（$P<0.05$，图 6）。



A：各组小鼠 TNF-α 检测结果；B：各组小鼠 IL-10 检测结果；*、**：$P<0.05$、$P<0.01$。

图 6　各组 CLP 小鼠外周血清 TNF-α、IL-10 检测

3　讨论

脓毒症是全球重要的公共卫生问题之一，其发生发展涉及免疫紊乱、氧化应激等多种病理过程，核心特征为过度的炎症反应与免疫抑制共存。在脓毒症的早期阶段，免疫系统的过度激活可引发系统性炎症反应综合征，从而引发广泛的器官损伤[8]。研究证实，早期过度的炎症反应是导致脓毒症患者死亡的主要原因[9-10]。因此，抑制脓毒症早期的过度炎症反应，是降低脓毒症死亡率的重要策略。本研究采用 CLP 建立实验性脓毒症模型，探讨 ACSL4 抑制剂在脓毒症治疗中的潜在应用价值，实验结果显示，ACSL4 抑制剂干预后，可显著降低炎症反应、减轻脏器损伤，并降低死亡率。

本实验发现 CLP 小鼠外周血 ACSL4 水平较对照组明显升高，这一结果与 Roelands 等[11]的报道一致。既往研究表明，脓毒症死亡病例中 ACSL4 的转录水平显著高于存活病例，提示其高表达与脓毒症不良预后密切相关。另有研究显示，ACSL4 与 GPX4 作为铁死亡相关蛋白，在 ICU 脓毒症患者中具有一定的诊断和预后评估价值[12]。上述结果提示，ACSL4 不仅可能与脓毒症严重程度相关，也可能参与疾病进展。本研究进一步使用 ACSL4 抑制剂干预，发现可显著降低 CLP 小鼠的死亡率，从功能层面支持了 ACSL4 在脓毒症中的潜在作用。同时，已有研究发现，髓系特异性敲除 ACSL4 小鼠在 LPS 诱导的全身炎症模型中发挥保护作用，进一步验证了 ACSL4 在脓毒症中的重要作用[13]。尽管两种模型构建方式不同，但上述结果共同表明 ACSL4 在脓毒症的免疫反应中发挥着重要作用。脓毒症常累及全身多个脏器，其中以肺、肾、心、肝及胃肠道最为常见[14]。本研究发现，抑制 ACSL4 可显著减轻脓毒症小鼠的肝脏和肾脏损伤，表现为 HE 染色病理改善及血清生化指标降低。这与近期研究报道的靶向 ACSL4 可减轻缺血/再灌注诱导的急性肾损伤和急性肝损伤结果一致[15-16]，进一步支持 ACSL4 抑制剂在脓毒症相关脏器保护中的潜在价值。

ACSL4 主要定位于线粒体、过氧化物酶体和内质网膜上[17]，其主要生物学功能为催化辅酶 A 与花生四烯酸的结合，因其在铁死亡调控中发挥关键作用而受到广泛关注[18]。Xiao 等[19]在脓毒症相关急性肾损伤研究中发现，节律基因 *NFIL3* 在脓毒症患者中高表达，其上调可伴随 ACSL4 表达增加，而敲低 *NFIL3* 后，ACSL4 下调，同时肾小管上皮细胞的脂质过氧化和炎症反应减轻，提示 NFIL3-ACSL4 轴参与了 SA-AKI 的发生发展。Liu[20]等发现，在脓毒症状态下，ACSL4 介导脓毒症小鼠周细胞铁死亡，导致周细胞丢失和血管屏障功能障碍；

而周细胞特异性敲除 ACSL4 可减少周细胞损伤并改善血管功能，该研究揭示了 Hippo/ACSL4 轴在脓毒症血管功能障碍中的关键作用。上述研究共同提示，ACSL4 可能通过影响铁死亡参与脓毒症进展。本研究中 PRGL493 对多器官损伤的保护作用，是否与 ACSL4 相关脂质过氧化损伤及铁死亡过程有关，仍需进一步证实。

近年来，越来越多的研究表明 ACSL4 具有免疫调控功能，且其调控作用具有复杂多面性。Zhou 等[21]研究发现，ACSL4 可通过调节脂质代谢过程和退变样蛋白 4（Vestigial-like family member 4，VGLL4）的表达水平，促进小胶质细胞介导的神经炎症。此外，在结直肠癌中，ACSL4 表达上调可抑制 RIG-I-MAVS 信号通路激活，进而减少 β 干扰素生成及干扰素刺激基因表达，最终损害 $CD8^+$ T 细胞的免疫应答功能，具体表现为 TNF-α 和 IFN-γ 的分泌减少，同时通过下调 CXCL10 和 CXCL11 表达降低 T 细胞趋化能力，从而促进肿瘤的免疫逃逸及肿瘤进展[22]。在黑色素瘤中，ACSL4 介导的脂质过氧化会促进脂筏结构的形成，进而抑制免疫细胞铁死亡和焦亡过程，导致肿瘤微环境中出现免疫抑制状态，靶向干预该过程可显著增强 $CD8^+$ T 细胞的抗肿瘤免疫效应[23]。另有研究显示，ACSL4是 $CD8^+$ T 细胞介导抗肿瘤免疫的重要调控因子，T 细胞来源的 IFN-γ 与花生四烯酸协同作用，可通过 ACSL4 诱导肿瘤细胞发生铁死亡，且棕榈油酸、油酸可进一步增强该免疫杀伤相关效应[24]。本研究发现，ACSL4 抑制剂可抑制 CLP 小鼠外周血炎症因子 TNF-α 水平，增加 IL-10 的分泌，提示 ACSL4 在脓毒症中可能发挥促炎调控作用。TNF-α 是脓毒症早期炎症反应的核心介质，其过度产生可激活下游 NF-κB 等炎症信号通路，引发级联炎症反应，导致器官损伤[25]。

IL-10 作为重要的抗炎细胞因子，在脓毒症中发挥着平衡促炎反应、防止过度免疫激活的关键作用[26]。PRGL493 干预后 TNF-α 降低、IL-10 升高，提示 ACSL4 可能通过调控花生四烯酸代谢途径，影响脂质炎症介质的产生，进而调节促炎/抗炎细胞因子的平衡。Reeves 等[13]的研究已证实，ACSL4 缺失可显著减少巨噬细胞中花生四烯酸衍生的促炎脂质介质的产生，并降低 IL-6 等促炎细胞因子 mRNA 表达，这与本研究中 PRGL493 抑制 TNF-α 的结果一致，进一步支持 ACSL4 调控炎症反应的机制假说。此外，ACSL4 与 STING 信号通路的相互作用也值得关注，研究发现 STING/ACSL4 轴可通过激活 TBK1/NF-κB 通路，促进铁死亡和炎症反应，参与多种炎症性疾病的发生发展[27]。

综上所述，抑制 ACSL4 可改善 CLP 脓毒症小鼠的过度炎症反应，减轻脏器损伤，降低死亡率。上述发现明确了 ACSL4 在脓毒症炎症反应中的作用，为脓毒症治疗提供新思路。但本研究仍存在一定局限性：首先，本研究主要通过动物实验证明了外周血清中 ACSL4 的水平与脓毒症发生相关，缺乏临床样本进行验证，未来需要开展前瞻性临床研究，进一步评估 ACSL4 作为脓毒症生物标志物的临床价值。其次，未深入探讨 ACSL4 调控炎症的具体信号通路及细胞亚群特异性分子机制，尤其是 ACSL4 介导铁死亡与炎症反应之间的内在联系尚需进一步阐明。未来研究可进一步聚焦 ACSL4 发挥作用的关键细胞定位与下游分子机制，为后续相关药物研发与临床转化提供依据。

[参考文献]

[1] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[2] Gray A P, Chung E, Rebecca L H, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2021: a systematic analysis[J]. Lancet Glob Health, 2025, 13(12): e2013-e2026.

[3] Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2021, 34(2): 77-84.

[4] Quan J, Bode A M, Luo X. ACSL family: the regulatory mechanisms and therapeutic implications in cancer[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 909: 174397.

[5] Mashek D G, Li L O, Coleman R A. Long-chain acyl-CoA synthetases and fatty acid channeling[J]. Future Lipidol, 2007, 2(4): 465-476.

[6] Kuwata H, Nakatani E, Shimbara-Matsubayashi S, et al. Long-chain acyl-CoA synthetase 4 participates in the formation of highly unsaturated fatty acid-containing phospholipids in murine macrophages[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2019, 1864(11): 1606-1618.

[7] Wang D, Li Y, Yang H, et al. Disruption of TIGAR-TAK1 alleviates immunopathology in a murine model of sepsis[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4340.

[8] Gao Q, Teng Y, Zhu L, et al. The immunosuppressive mechanisms induced by sepsis and the corresponding treatment strategies[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1643194.

[9] Alipanah-Lechner N, Neyton L, Sinha P, et al. Longitudinal multi-omic signatures of ARDS and sepsis inflammatory phenotypes identify key pathways associated with mortality[J]. medRxiv, 2025. doi: 10.1101/2025.05.07.25327117.

[10] Evrard B, Sinha P, Delucchi K, et al. Causes and attributable fraction of death from ARDS in inflammatory phenotypes of sepsis[J]. Crit Care, 2024, 28(1): 164.

[11] Roelands J, Garand M, Hinchcliff E, et al. Long-chain Acyl-CoA synthetase 1 role in sepsis and immunity: perspectives from a parallel review of public transcriptome datasets and of the literature[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2410.

[12] Zeng Z, Deng J, Wang G, et al. Ferroptosis-related protein biomarkers for diagnosis, differential diagnosis, and short-term mortality in patients with sepsis in the intensive care unit[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1528986.

[13] Reeves A R, Sansbury B E, Pan M, et al. Myeloid-specific deficiency of long-chain acyl CoA synthetase 4 reduces inflammation by remodeling phospholipids and reducing production of arachidonic acid-derived proinflammatory lipid mediators[J]. J Immunol, 2021, 207(11): 2744-2753.

[14] Srivastava V, Singh S. Untitled[J]. Med J Armed Forces India, 2024, 80(1): 4-9.

[15] Huang Q, Ru Y, Luo Y, et al. Identification of a targeted ACSL4 inhibitor to treat ferroptosis-related diseases[J]. Sci Adv, 2024, 10(13): eadk1200.

[16] Wang Y, Zhang M, Bi R, et al. ACSL4 deficiency confers protection against ferroptosis-mediated acute kidney injury[J]. Redox Biol, 2022, 51: 102262.

[17] Küch E M, Vellaramkalayil R, Zhang I, et al. Differentially localized acyl-CoA synthetase 4 isoenzymes mediate the metabolic channeling of fatty acids towards phosphatidylinositol[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1841(2): 227-239.

[18] Doll S, Proneth B, Tyurina Y Y, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 91-98.

[19] Xiao Z, Zhang J, Qiu Z, et al. Ferroptosis and inflammation are modulated by the NFIL3-ACSL4 axis in sepsis associated-acute kidney injury[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 349.

[20] Liu Y, Bao D, She H, et al. Role of hippo/ACSL4 axis in ferroptosis-induced pericyte loss and vascular dysfunction in sepsis[J]. Redox Biol, 2024, 78: 103353.

[21] Zhou X, Zhao R, Lv M, et al. ACSL4 promotes microglia-mediated neuroinflammation by regulating lipid metabolism and VGLL4 expression[J]. Brain Behav Immun, 2023, 109: 331-343.

[22] Liu Y, Jiang X, Jing D, et al. ACSL4 knockdown inhibits colorectal cancer progression through stimulating antitumor immunity[J]. Neoplasia, 2025, 67: 101194.

[23] Zhao X, Zhao Z, Li B, et al. ACSL4-mediated lipid rafts prevent membrane rupture and inhibit immunogenic cell death in melanoma[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(9): 695.

[24] Liao P, Wang W, Wang W, et al. CD8(+) T cells and fatty acids orchestrate tumor ferroptosis and immunity via ACSL4[J]. Cancer Cell, 2022, 40(4): 365-378.e6.

[25] Chen X, Tang J, Shuai W, et al. Macrophage polarization and its role in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Inflamm Res, 2020, 69(9): 883-895.

[26] Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 165974.

[27] Gao L, Zhang J, Yang T, et al. STING/ACSL4 axis-dependent ferroptosis and inflammation promote hypertension-associated chronic kidney disease[J]. Mol Ther, 2023, 31(10): 3084-3103.

[收稿 2026-03-23;修回 2026-04-20]

（编辑:陈　婷）