XXXX DOI:

ACSL4介导的铁死亡及其在肾脏疾病中的生物学功能和潜在治疗意义

何亚萍[1],贾登科[2],史晓伟[3],陈文英[1],刘 娟[1],刘存蓉[1]
(1.甘肃中医药大学中医临床学院,兰州 730000;2.兰州大学第二临床医学院,兰州 730000;
3.甘肃省中医院内分泌科,兰州 730050)

【摘 要】肾脏是人体重要的代谢器官,肾脏疾病如高血压相关肾病、糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)等是全球范围内的重要公共健康问题,其相关医疗费用逐年增加。铁死亡是一种由脂质过氧化驱动的铁依赖性细胞死亡形式,已被确定在多种肾脏疾病的发展和治疗反应中起着至关重要的作用。长链酯酰辅酶合成酶(long-chain acyl-CoA synthetase,ACSLs)是一类可以转化脂肪酸的酰基辅酶A酯的酶家族。其中,ACSL4是脂质过氧化物生成的关键酶,参与调控花生四烯酸(arachidonic acid,AA)和二十碳五烯酸,从而导致铁死亡。由于ACSL4表达与肾功能下降和肾纤维化进展密切相关,调控ACSL4的表达可能是未来肾脏疾病的潜在治疗靶点。因此,本文将重点阐述ACSL4介导的铁死亡及其在肾脏疾病中的生物学功能及关键分子调控机制,为肾脏病理的分子基础提供深刻的见解,同时也为肾病疾病及铁死亡相关疾病的诊疗提供新的思路。

【关键词】酰基辅酶A合成酶长链家族成员4;铁死亡;肾病疾病;调控机制
【中图分类号】R58 【文献标志码】A 【收稿日期】2025-02-12

Ferroptosis mediated by acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 and its biological function and potential therapeutic implications in renal diseases

HE Yaping[1],JIA Dengke[2],SHI Xiaowei[3],CHEN Wenying[1],LIU Juan[1],LIU Cunrong[1]
(*1.Clinical College of Traditional Chinese Medicine,Gansu University of Chinese Medicine;
2.The Second Clinical Medical College of Lanzhou University;3.Department of Endocrinology,
Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine*)

【**Abstract**】The kidney is a vital metabolic organ in the human body,and renal diseases,such as hypertension-related nephropathy and diabetic kidney disease(DKD),are important public health concerns globally,with a gradual increase in medical costs every year. Ferroptosis is an iron-dependent form of cell death driven by lipid peroxidation,and studies have shown that ferroptosis plays a crucial rule in the progression and treatment response of various renal diseases. Long-chain acyl-CoA synthetases(ACSLs) are a group of enzymes capable of converting acyl-CoA esters of fatty acids,among which acyl-CoA synthetase long-chain family member 4(ACSL4) is a key enzyme in the synthesis of lipid peroxides and participates in the regulation of arachidonic acid and eicosapentaenoic acid,thereby leading to ferroptosis. Since the expression of ACSL4 is closely associated with the deterioration of renal function and the progression of renal fibrosis,modulation of ACSL4 expression may become a potential therapeutic target for renal diseases in the future. This article elaborates on ACSL4-mediated ferroptosis and its biological functions and key molecular regulatory mechanisms in renal diseases,in order to provide insights into the molecular basis of renal pathology and propose new ideas for the diagnosis and treatment of renal diseases and ferroptosis-related conditions.

【**Key words**】acyl-CoA synthetase long-chain family member 4;ferroptosis;renal disease;regulatory mechanism

作者介绍:何亚萍,Email:hyp887455@163.com,
研究方向:中西医结合防治内分泌代谢疾病研究。
通信作者:史晓伟,Email:lzhsxw@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81960888、82360884、82360955);甘肃省中医药管理局中医药防治重大疾病科研课题资助项目(编号:GZKZD-2018-01);甘肃省科协青年科技人才托举工程资助项目(编号:GXH202026-11);兰州市人才创新创业资助项目(编号:2019-RC-62)。

肾脏是人体维持正常新陈代谢和稳定内部环境的重要的器官，肾脏结构复杂，功能多样，肾脏疾病是全球发病和死亡的主要原因。据统计，慢性肾病（chronic kidney disease，CKD）影响着全球将近13%的人口[1]。目前肾脏疾病的干预措施包括透析和肾移植，但往往会产生昂贵的医疗费用及疗效有限，同时透析与肾移植常常与心血管疾病和免疫抑制等并发症有关[2]。因此，迫切需要新的肾脏疾病的治疗方法。铁死亡是由铁依赖脂质过氧化物引起的一种细胞死亡方式。铁死亡在各种疾病的生理病理学中起着重要作用，与其他依赖于不同信号线索的细胞死亡方式不同，当细胞抗氧化防御机制无法抑制细胞膜的氧化破坏，最终导致细胞膜破裂时，就会发生铁死亡[3]。其在发生机制上与谷胱甘肽（glutathione，GSH）耗竭、铁死亡抑制蛋白1减少以及谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）活性下降有关。研究发现，铁死亡抑制在生理环境中的重要性与肾组织的特殊脆弱性有关。酰基辅酶A合成酶长链家族成员4（acyl-coA synthetase long chain family member 4，ACSL4）是多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acids，PUFAs）代谢的重要同工酶，决定了铁死亡的敏感性[4]。而PUFAs如ω-3多不饱和脂肪酸（omega-3 polyunsaturated fatty acids，ω-3 PUFAs）在肾脏疾病治疗中具有潜在益处，可以改善肾病患者的蛋白尿、改善炎症反应及抗氧化应激。因此，靶向ACSL4抑制铁死亡显然是肾脏疾病的有效治疗方法，然而，ACSL4在细胞内的功能复杂多样，与其他分子通路和调控机制的相互作用尚未完全了解，靶向ACSL4相关基因来防治肾病疾病仍存在很多挑战。因此，本文将重点探讨ACSL4在铁死亡过程中的作用及其在肾脏疾病中的调控机制，为肾脏疾病的诊疗提供新的理论支持。

1 铁死亡在肾脏疾病中的作用

肾脏是人体重要的代谢器官，是血液的净化器。肾脏组织特别容易受到氧化还原失衡的影响，肾小管是肾脏的重要组成部分，易受缺氧、毒素、代谢紊乱和衰老因素的影响[5]。其中，肾小管上皮细胞在损伤后会发生形态变化并分泌生物活性分子，从而引发肾间质炎症和纤维化。铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性调节性细胞死亡方式，其主要特征是脂质过氧化物的累积，涉及氧化还原平衡、铁调节、线粒体功能及氨基酸、脂质和糖代谢等多条途径[6]。不同于凋亡、坏死等细胞死亡形式，铁死亡受脂质修复系统（GSH和GPX4）以及药物干预的显著控制，并依赖于铁、巯基和脂质代谢途径的相互作用。其相关基因包括ACSL4、溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3（lysophosphatidylcholine acyltransferase 3，LPCAT3）、转铁蛋白受体1、溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）、GPX4、铁蛋白重链1等[7]。近年来，随着人们对铁死亡机制的深入研究，铁死亡被发现与肾脏疾病相关的各种生物学状态密切相关，包括肾脏器官发育、衰老、免疫、癌变等。具体来说，肾脏是脂质代谢和排泄的重要器官。肾脏细胞对脂质代谢的紊乱特别敏感，脂质凋亡引发的细胞死亡、因缺乏GPX4和GSH促使含多不饱和脂肪酸的磷脂过度过氧化导致的氧化还原失衡和铁死亡已被确定为急性肾炎、慢性肾炎和肾小球肾炎的常见细胞死亡机制。透析开始时从患者尿液中提取的肾小管上皮细胞中检测到氧化磷脂酰乙醇胺，表明了铁死亡的发生[8]。因此，抑制铁死亡改善近端肾小管可塑性和减少炎症来促进肾脏修复，是针对肾脏纤维化的特异性靶向治疗。

2 ACSL4的结构和生理功能

2.1 ACSL4的结构

ACSLs包含五种同工型，可根据同源序列的组成分为2组，1组由ACSL1、ACSL5、和ACSL6组成，另一组由ACSL3和ACSL4组成[9]。它们将游离长链脂肪酸转化为脂肪酰辅酶A酯，并在脂肪酸和脂肪的合成与分解代谢中起主导作用。而ACSL4基因位于人类X染色体上，其亚细胞定位主要在过氧化物酶体、线粒体和内质网中，广泛存在于卵巢、睾丸、肾上腺及脑组织中。ACSL4由5个区域组成：氨基末端、荧光素酶样区域1和2、连接2个荧光素酶样区域的配体以及C末端[10]。

2.2 ACSL4的生理功能

ACSL4在脂质代谢过程中起着关键作用。ACSL4将长链脂肪酸与辅酶A连接形成脂肪酰基辅酶A，进入脂质合成途径，产生磷脂、甘油三酯和胆固醇酯[11]。ACSL4还参与脂肪酸β-氧化过程，促进脂肪酸的分解代谢。β-氧化反应是一种脂质代谢途径，ACSL4将游离脂肪酸与辅酶A结合的能力使这些脂肪酸进入线粒体并参与β-氧化。作为ACSL家族的一员，ACSL4可以优先催化多种多不饱和脂肪酸，被认为是PUFAs代谢的关键同工酶。PUFAs可以调节炎症和免疫反应。在众多的PUFAs中，ACSL4表现出对识别花生四烯酸（arachidonic acid，AA）和二十碳五烯酸作为底物的偏好[12]。ACSL4的另一个特点是它在调节类固醇生成中的作用。ACSL4是一种关键酶，它可以通过释放由类固醇生成激素诱导的AA来参与调节类固醇的产生[13]。细胞内游离氨基通过ACSL4/DBI/TSPO/ACOT2通路转运到线粒体区室，通过调节类固醇生成急性调节蛋白来增强类固醇生成。除此之外，ACSL4缺乏可以减少细胞内胆固醇酯的储存，从而减少类固醇生成[14]。

3 ACSL4在铁死亡中的作用

研究表明，ACSL4是铁死亡的关键生物标志物和驱动因子，它通过改变脂质结构来抵抗铁死亡[15]。在抵抗脂质过氧化物方面，ACSL4敲除细胞表现出相同的抵抗铁死亡的能力。与GPX4不同，ACSL4正向调节铁死亡。ACSL4的重新表达会导致GPX4失活的细胞发生脂质过氧化和铁死亡。含有PUFAs的磷脂通过破坏细胞膜来诱导细胞铁死亡。ACSL4是磷脂的依赖性调节分子，而铁死亡会导致大多数磷脂降解，从而上调各种含氧磷脂物种。此外，ACSL4/LPCAT3/酸性-15脂氧合酶（acidic 15-lipoxygenase，15-LOX）依赖性酶促途径是产生脂质过氧化物的另一种途径。

因此，ACSL4通过增强脂质过氧化来促进细胞死亡。当然，铁死亡的敏感性可以通过补充AA或者其他PUFAs来调节，而抑制ACSL4的活性则为抑制铁死亡提供了一种潜在的策略。

4 ACSL4在肾脏疾病中的作用

4.1 急性肾损伤

急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）定义为肾实质损伤，伴有或不伴有肾功能下降，表现为氮质血症，尿量改变，由缺血、炎症、肾毒素和传染病等引起[16]。其患病率在全球范围内不断上升，每年大约导致200万人死亡[17]。现有的研究已表明，铁死亡会促进AKI，因此，靶向铁死亡是目前AKI的潜在治疗靶点。ACSL4的mRNA和蛋白质水平在AKI小鼠体内持续上调，与尿素氮及肌酐呈显著正相关，ACSL4敲除通过抑制铁死亡和炎症来减轻肾损伤。缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）也参与肾脏损伤和AKI的修复。HIF-1α是一种具有转录活性的核蛋白，包括近100个与缺氧适应、炎症反应和肿瘤生长相关的靶基因，其HIF-1α激动剂可抑制AKI。然而，AKI中铁死亡的分子机制尚未得到充分研究。Wang Y等[18]发现，HIF-1α可以与ACSL4启动子结合并抑制ACSL4的表达，最终改善AKI患者的肾功能。核因子白细胞介素3（nuclear factor interleukin 3 regulated，NFIL3）在调节免疫细胞发育、影响T细胞功能以及肾脏代谢和脂肪生成等过程中发挥着重要作用，同时与铁死亡密切相关[19]。Xiao Z等[20]发现NFIL3在脓毒症患者中高度表达，并通过上调ACSL4诱导的肾小管细胞铁死亡，而抑制NFIL3可以抑制ACSL4调节的铁死亡和炎症来缓解AKI，这可能为AKI的治疗提供新策略，然而，未来仍需要更多的大样本在动物模型上进行验证。

缺血/再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury，IRI）是AKI的一种特殊类型，易发生于肾移植过程中，最终导致肾功能恢复延迟[21]。微小RNA（microRNA，miRNA）在IRI诱发的AKI的发病机制中发挥着至关重要的作用。Shi L等[22]通过研究发现，miR-20a-5p在AKI小鼠和移植延迟患者的肾脏中上调，在供体肾脏中输送miR-20a-5p抑制剂可减轻冷储存移植损伤中的肾脏损失和结构损伤。此外，上述研究人员还发现miR-20a-5p是ACSL4的负调节器，可以抑制ACSL4依赖性铁死亡，即miR-20a-5p可以作为ACSL4的内源性抑制剂并调节肾脏铁死亡，从而减轻肾脏IRI，可能是未来IRI损伤的新治疗靶点。右美托咪定（dexmedetomidine，Dex）作为α2-肾上腺素受体（α2-AR）激动剂，已被证实具有抗炎和器官保护作用。Tao WH等[23]发现，Dex对IRI引起的损伤具有保护作用，给予Dex可减轻肾组织损伤，抑制铁死亡，减轻IRI的炎症反应。其机制是抑制ACSL4来减轻铁死亡介导的肾脏IRI损伤和炎症。这也为未来肾移植患者术中的麻醉药物选择提供了一个可参考的依据。

4.2 继发性肾损伤

4.2.1 高血压相关慢性肾病 高血压是心血管疾病的主要危险因素，它常常导致肾脏终末器官损伤并加重CKD的进展[24]。Gao L等[25]在对人类肾脏样本的组织分析中发现，高血压导致线粒体DNA泄露并促进肾脏上皮细胞中干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）的表达。由血管紧张素Ⅱ（angiotensin ii，AngⅡ）引起的肾脏线粒体DNA异常促进了STING依赖性的产生炎症细胞因子、巨噬细胞浸润和纤维化反应。此外，STING通过ACSL4依赖的铁死亡诱导肾脏炎症反应和纤维化，当使用罗格列酮或Fer-1抑制ACSL4可下调AngⅡ诱导的mtDNA-STING依赖性肾脏炎症。这表明，STING/ACSL4轴可能是AngII诱导的高血压相关慢性肾病的潜在治疗策略。

4.2.2 糖尿病肾病 糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是一种由糖尿病并发症引起的肾脏疾病，基本特征是肾脏血管受损，导致蛋白质渗漏、高血压和肾功能下降[26]。其高昂的费用给医疗保健带来了沉重的经济负担。最近的研究发现，CCAAT/增强结合蛋白α（ccaat/enhancer binding protein alpha，C/EBPα）等转录因子在DKD进展中发挥着重要作用。Xia Z等[27]通过观察DKD患者肾组织和链脲佐菌素诱导的DKD小鼠模型中C/EBPα的表达，发现肾小管细胞中C/EBPα的特异性敲除可显著减轻肾脏纤维化和炎症反应，从而阻止DKD的进展。ACSL4在驱动与C/EBPα相关的铁死亡中起着关键作用，C/EBPα的过度表达加剧了DKD小鼠的肾小管损伤和铁死亡，但使用C/EBPα抑制剂可以保护db/db小鼠免于肾脏纤维化并保护肾功能。综上，针对C/EBPα来调节ACSL4诱导的铁死亡可能是DKD的一种有效治疗策略。

长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）与DKD的进展密切相关[28]。小核仁RNA宿主基因1（small nucleolar rna host gene 1，SNHG1）是一种位于染色体11q12.3的新型lncRNA，已有研究表明SNHG1调节肝癌中多种与铁死亡相关的基因[29]。Fang X等[30]发现，DKD小鼠肾脏组织中SNHG1和ACSL4增加，但miR-16-5p降低。铁死亡特异性抑制剂（Ferrostatin-1）处理或SNHG1敲低抑制了高糖诱导的铁死亡。miR-16-5p是SNHG1的靶点，并直接靶向ACSL4。ACSL4的过表达极大逆转了SNHG1敲低在HG诱导的HK-2细胞铁死亡中的保护作用。这表明SNHG1敲低通过miR-16-5p/ACSL4轴抑制铁死亡，从而减轻DKD，为DKD的诊疗提供了新的见解。

4.2.3 免疫球蛋白A肾病 免疫球蛋白A肾病（iga nephropathy，IgAN）是最常见的原发性肾小球肾炎，也是终末期肾病的主要原因[31]。Wu J等[32]发现脂肪酸结合蛋白1（fatty acid binding protein 1，FABP1）和过氧化物酶体增殖物激活受体α（peroxisome proliferators activated receptor alpha，PPARα）是IgAN发病机制的关键。在人肾小球系膜细胞（human mesangial cells，HMC）中，半乳糖缺陷IgA1（galactose-deficient iga1，Gd-IgA1）刺激后PPARα和FABP1水平显著降低。同时，可观察到线粒体结果异常，活性氧（reactive oxygen species，ROS）和丙二醛（malondialdehyde，MDA）显著增加。这表明FABP1的下调与IgAN的发生有关。具体机制为，Gd-IgA1导致PPARα通路下调进而降低FABP1的表达，影响GPX4和ACSL4水平，导致HMC铁死亡，并促进IgAN的

发病。因此，干扰 PPARα 信号传导以阻断铁死亡是预防 IgAN 和延缓其进展的潜在靶点，未来围绕 FABP1/GPX4/ACSL4 轴开展更多小分子药物研究，具有重要意义。

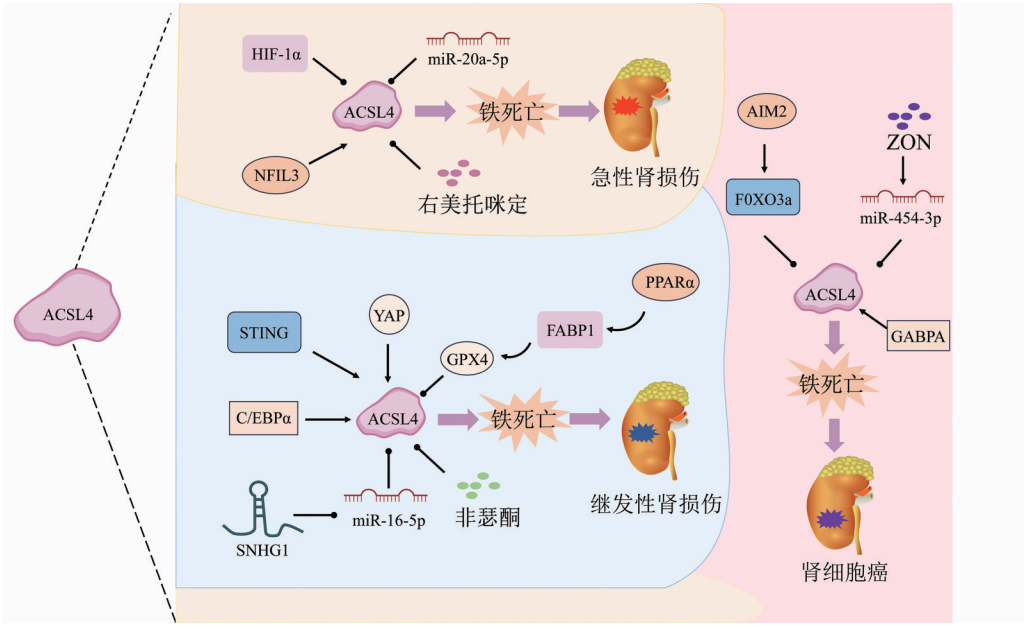
肾间质纤维化是 IgA 肾病进展为终末期肾病的主要途径之一，而目前尚无有效的抗纤维化的方法。最近的研究发现，肾小管铁死亡是 CKD 的发病机制之一，并伴有持续的促炎和促纤维化反应[33]。天然黄酮醇非瑟酮可减轻小鼠脓毒症 AKI 并预防高尿酸血症性肾病。在 1 项研究中[34]发现，非瑟酮治疗可显著改善 2 组 CKD 小鼠的肾小管损伤、炎症和纤维化，并提高细胞活力。其具体机制为 ACSL4 过表达阻断了非瑟酮的抗铁死亡作用并逆转了非瑟酮的细胞保护、抗炎和抗纤维化作用。这表明抑制 ACSL4 介导的肾小管铁死亡是未来抗纤维化肾病的有效策略。转录辅助因子 yes 相关蛋白（yes-associated protein，YAP）是 Hippo 通路中的转录辅激活因子，通过调节 ACSL4 表达来促进铁死亡[35]。Li L 等[36]发现，抑制铁死亡或 ACSL4 可减轻草酸钙晶体诱导的肾纤维化。在机制上，在草酸钙晶体刺激的人肾小管上皮细胞中，激活的 YAP 易位道细胞核并增强 ACSL4 的表达，从而诱导细胞铁死亡，最终加重肾脏纤维化。因此，YAP-ACSL4 轴和铁死亡有望成为预防肾结石患者肾脏纤维化的潜在治疗方法。

4.3 肾细胞癌

肾细胞癌（renal cell carcinoma，RCC）是泌尿系最常见的恶性肿瘤之一，其最常见的两种亚型是透明肾细胞癌和乳头状肾细胞癌，分别约占 80% 和 15%[37-38]。由于对放化疗不敏感，早期临床表现隐匿，许多患者诊断时已为晚期或转移性 RCC。近年来，虽然舒尼替尼等分子靶向药物治疗改善了部分患者的预后，但大多数患者最终会产生耐药性[39]。黑色素瘤缺乏因子 2（absent in melanoma 2，AIM2）是一种受体蛋白，近年来被认为在多种疾病中发挥重要作用[40]。Wang Q 等[41]的研究发现，AIM2 是 RCC 的新生物标志物，并以炎症小体非依赖的方式促进 RCC 进展和舒尼替尼耐药。从机制上，AIM2 促进叉头蛋白 O3A（forkhead box classO3a，FOXO3a）磷酸化和蛋白酶体降解，从而降低其对 ACSL4 的转录作用，抑制铁死亡。此外，GA 结合蛋白转录因子亚基 α（ga binding protein transcription factor alpha，GABPA）是红细胞转录特异性转录因子家族的成员，它直接与突变的端粒酶逆转录酶启动子结合，在激活端粒酶 6 中起着关键作用。Wu Y 等[42]研究发现，GABPA 过表达增加了 RCC 细胞对铁死亡的敏感性。具体表现为，GABPA 直接与 ACSL4 启动子区结合，促进铁死亡。因此，通过诱导 GABPA-ACSL4 通路可激活铁死亡，抑制细胞增殖或转移，并在 RCC 中发挥抗癌作用。氧化锌纳米粒子（zinc oxide nanoparticles，ZON）是一种金属氧化物纳米粒子，具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗衰老等多种功能[43]。miR-454-3p 被报道在多种癌症环境中充当肿瘤抑制因子或刺激因子[44]。Zhou X 等[45]发现，ZON 在体内外可以抑制 RCC 细胞的增殖，抑制 RCC 细胞中的 ROS、MDA、甘油三酯、胆固醇和脂滴的积累，同时上调 miR-454-3p，miR-454-3p 可以靶向 ACSL4 区域以抑制其表达，最终改善患者的预后。综上，ZON 治疗通过上调 miR-454-3p 来抑制 ACSL4 的功能，显著抑制了 RCC 细胞的增殖，脂质积累和氧化，是治疗 RCC 的有效药物（表 1 和图 1）。

5 总结与展望

铁死亡是一种铁依赖性的、独特的调控细胞死亡方式，早期在癌细胞中发现，在肾脏疾病中已变得越来越重要。关键机制涉及脂质过氧化物的积累和铁代谢的异常。据报道，ACSL4 是铁死亡途径中的重要酶之一，作为铁死亡的生物标志物可以促进铁死亡。其作用主要归因于 AA 和肾上腺酸



注：↑，促进；⊥，抑制

图 1 ACSL4 在肾脏疾病中的作用机制示意图

表1 ACSL4在肾脏疾病中的信号通路及生物学功能总结

疾病类别	药物、分子或基因	信号通路或靶点	生物学功能	相关表达	参考文献
急性肾损伤	HIF-1α	HIF-1α/ACSL4	抑制铁死亡和炎症	↓	[18]
	NFIL3	NFIL3/ACSL4	抑制铁死亡和炎症	↑	[20]
	miR-20a-5p	miR-20a-5p/ACSL4	抑制铁死亡	↓	[22]
	右美托咪定	ACSL4	抑制铁死亡	↓	[23]
继发性肾损伤	STING	STING/ACSL4	抑制炎症和纤维化	↑	[25]
	C/EBPα	C/EBPα/ACSL4	减轻肾脏纤维化和炎症反应	↑	[27]
	SNHG1	SNHG1/miR-16-5p/ACSL4	抑制铁死亡	↑	[30]
	PPARα	PPARα/ FABP1/ACSL4	抑制铁死亡	↓	[32]
	非瑟酮	ACSL4	抑制铁死亡、抗炎、抗纤维化	↓	[34]
	YAP	YAP/ACSL4	抑制铁死亡、抗纤维化	↑	[36]
肾细胞癌	AIM2	AIM2/F0XO3a/ACSL4	抑制铁死亡	↓	[41]
	GABPA	GABPA/ACSL4	促进铁死亡,抑制细胞增殖	↑	[42]
	ZON	miR-454-3p/ACSL4	抑制细胞增殖,脂质积累	↓	[45]

注:↑,上调;↓,下调

代谢以及脂质过氧化中的关键作用。不同组织、不同细胞中脂肪酸的含量和成分分布不同,以及ACSL4和其他相关脂质代谢酶的分布和含量不同,不同组织、不同细胞对铁死亡的敏感性差异很大。近年来,随着人们对ACSL4靶向铁死亡调控相关疾病的深入研究,发现ACSL4介导的铁死亡在高血压相关慢性肾病等多种肾脏疾病中具有重要的生物学意义,是相关肾脏疾病的潜在治疗靶点。例如,在AKI中,ACSL4的基因缺失或抑制可显著降低小鼠的血清肌酐水平;在CKD中,铁死亡会导致肾小管间质纤维化进展,而ACSL4在肾脏纤维化过程中上调,抑制ACSL4可减少铁死亡来改善肾脏纤维化。然而,目前ACSL4调控相关疾病的研究大多都集中于动物实验,缺乏临床数据的支持,其次,肾脏疾病的细胞和基因治疗也处于起步阶段,尽管多年来人们一直在各种动物模型中尝试将基因传递到肾脏,但是几乎所有的肾脏疾病都是通过支持性护理治疗的,而不是使用分子疗法来针对根本原因。考虑到肾脏疾病的高负担、高发病率和死亡率,许多患者难以接受,正在等待肾脏疾病的细胞和基因治疗来改善生活质量,延长其生命。希望在不久的将来,会有更多安全有效的肾病疾病的疗法,彻底改善由肾脏疾病及其并发症引起的各种危害。

参 考 文 献

[1] Zhu J, Lu J, Weng H. Single-cell RNA sequencing for the study of kidney disease[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 85.

[2] Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(11): 2017-2032.

[3] Chen X, Li J, Kang R, et al. Ferroptosis: machinery and regulation [J]. Autophagy, 2021, 17(9): 2054-2081.

[4] Cui Y, Zhang Y, Zhao XL, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation[J]. Brain Behav Immun, 2021, 93: 312-321.

[5] Dubin RF, Rhee EP. Proteomics and metabolomics in kidney disease, including insights into etiology, treatment, and prevention[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2020, 15(3): 404-411.

[6] Dixon SJ, Olzmann JA. The cell biology of ferroptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(6): 424-442.

[7] Wei X, Yi X, Zhu XH, et al. Posttranslational modifications in ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 8832043.

[8] Long Z, Luo Y, Yu M, et al. Targeting ferroptosis: a new therapeutic opportunity for kidney diseases[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1435139.

[9] Yang Y, Zhu T, Wang X, et al. ACSL3 and ACSL4, distinct roles in ferroptosis and cancers[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(23): 5896.

[10] Hou J, Jiang C, Wen X, et al. ACSL4 as a potential target and biomarker for anticancer: from molecular mechanisms to clinical therapeutics[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 949863.

[11] Chen F, Kang R, Liu J, et al. The ACSL4 network regulates cell death and autophagy in diseases[J]. Biology (Basel), 2023, 12(6): 864.

[12] Ding K, Liu C, Li L, et al. Acyl-CoA synthase ACSL4: an essential target in ferroptosis and fatty acid metabolism[J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(21): 2521-2537.

[13] 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.

[14] Zhuo BF, Qin CY, Deng SZ, et al. The role of ACSL4 in stroke: mechanisms and potential therapeutic target[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(4): 2223-2246.

[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] Huang L, Zhang L, Zhang Z, et al. Loss of nephric augmenter of liver regeneration facilitates acute kidney injury *via* ACSL4-mediated ferroptosis[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(3): e18076.

[17] Jin X, He R, Lin Y, et al. Shenshuaifu granule attenuates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis mediated by p53/SLC7A11/GPX4

pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 3363-3383.

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

[19] Kim HS, Sohn H, Jang SW, et al. The transcription factor NFIL3 controls regulatory T-cell function and stability[J]. Exp Mol Med, 2019, 51(7): 1-15.

[20] 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.

[21] Zhao Z, Li G, Wang Y, et al. Cytoplasmic HMGB1 induces renal tubular ferroptosis after ischemia/reperfusion[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109757.

[22] Shi L, Song ZX, Li YZ, et al. MiR-20a-5p alleviates kidney ischemia/reperfusion injury by targeting ACSL4-dependent ferroptosis[J]. Am J Transplant, 2023, 23(1): 11-25.

[23] Tao WH, Shan XS, Zhang JX, et al. Dexmedetomidine attenuates ferroptosis-mediated renal ischemia/reperfusion injury and inflammation by inhibiting ACSL4 *via* α2-AR[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 782466.

[24] Burnier M, Damianaki A. Hypertension as cardiovascular risk factor in chronic kidney disease[J]. Circ Res, 2023, 132(8): 1050-1063.

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

[26] Chen Y, Huang GD, Qin T, et al. Ferroptosis: a new view on the prevention and treatment of diabetic kidney disease with traditional Chinese medicine[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 115952.

[27] Xia Z, Wei Z, Li X, et al. C/EBPalpha-mediated ACSL4-dependent ferroptosis exacerbates tubular injury in diabetic kidney disease[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 448.

[28] Gu YY, Lu FH, Huang XR, et al. Non-coding RNAs as biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 583528.

[29] Zeng H, Zhou SA, Cai WQ, et al. LncRNA SNHG1: role in tumorigenesis of multiple human cancers[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 198.

[30] Fang X, Song J, Chen Y, et al. LncRNA SNHG1 knockdown inhibits hyperglycemia induced ferroptosis *via* miR-16-5p/ACSL4 axis to alleviate diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Investig, 2023, 14(9): 1056-1069.

[31] Gleeson PJ, O'Shaughnessy MM, Barratt J. IgA nephropathy in adults-treatment standard[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(11): 2464-2473.

[32] Wu J, Shao X, Shen J, et al. Downregulation of PPARα mediates FABP1 expression, contributing to IgA nephropathy by stimulating ferroptosis in human mesangial cells[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(14): 5438-5458.

[33] Dai Y, Chen Y, Mo D, et al. Inhibition of ACSL4 ameliorates tubular ferroptotic cell death and protects against fibrotic kidney disease [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 907.

[34] Wang B, Yang LN, Yang LT, et al. Fisetin ameliorates fibrotic kidney disease in mice *via* inhibiting ACSL4-mediated tubular ferroptosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(1): 150-165.

[35] 程 冉, 田瑞敏, 黄丽华, 等. 解毒活血汤调控YAP/ACSL4通路抑制铁死亡治疗急性肾损伤的作用与机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 151-161.

Cheng R, Tian RM, Huang LH, et al. Study on the effect and mechanism of jiedu huoxue decoction on regulating YAP/ACSL4 pathway to inhibit ferroptosis in the

treatment of acute kidney injury[J]. Chin J Chin Mater Med, 2024, 49(1): 151-161.

[36] Li L, Ye Z, Xia Y, et al. YAP/ACSL4 pathway-mediated ferroptosis promotes renal fibrosis in the presence of kidney stones[J]. Biomedicines, 2023, 11(10): 2692.

[37] Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications[J]. Nat Rev Urol, 2019, 16(9): 539-552.

[38] Powles T, Albiges L, Bex A, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2024, 35(8): 692-706.

[39] Jin J, Xie YH, Zhang JS, et al. Sunitinib resistance in renal cell carcinoma: From molecular mechanisms to predictive biomarkers[J]. Drug Resist Updat, 2023, 67: 100929.

[40] Chou WC, Guo Z, Guo H, et al. AIM2 in regulatory T cells restrains autoimmune diseases[J]. Nature, 2021, 591(7849): 300-305.

[41] Wang Q, Gao S, Shou Y, et al. AIM2 promotes renal cell carcinoma progression and sunitinib resistance through FOXO3a-ACSL4 axis-regulated ferroptosis[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(4): 1266-1283.

[42] Wu Y, Wu Z, Yao M, et al. GABPA inhibits tumorigenesis in clear cell renal cell carcinoma by regulating ferroptosis through ACSL4 [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 26521.

[43] Golabi P, Paik JM, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States[J]. Metabolism, 2023, 146: 155642.

[44] Ren L, Chen H, Song J, et al. MiR-454-3p-mediated Wnt/β-catenin signaling antagonists suppression promotes breast cancer metastasis[J]. Theranostics, 2019, 9(2): 449-465.

[45] Zhou X, Cao T. Zinc oxide nanoparticle inhibits tumorigenesis of renal cell carcinoma by modulating lipid metabolism targeting miR-454-3p to repressing metabolism enzyme ACSL4[J]. J Oncol, 2022, 2022: 2883404.

（责任编辑：李青颖）