

FDX1/ACSL4 轴调控脂过氧化与心梗铜死亡机制进展

肖平¹, 黄玲^{2*}

1. 广东省人民医院赣州医院心外科, 江西 赣州 341000

2. 广东省人民医院赣州医院全科, 江西 赣州 341000

DOI:10.61369/MRP.2026070015

摘要 : 急性心肌梗死 (AMI) 后持续性的心肌细胞死亡是导致心功能恶化和不良重构的关键环节。近年来, 铜死亡作为一种由铜离子稳态失衡触发、依赖线粒体代谢的新型调节性细胞死亡方式, 在 AMI 中的作用受到广泛关注。现有研究提示, 由 FDX1 (铁氧还蛋白 1) 和 ACSL4 (长链脂酰辅酶 A 合成酶 4) 构成的功能轴, 可能通过耦联铜还原反应、活性氧生成和脂质过氧化放大, 驱动 AMI 中心肌细胞铜死亡。本文围绕 FDX1/ACSL4 轴的分子功能、介导脂质过氧化的关键机制、与铁死亡等通路的关系及其靶向干预前景进行综述, 以期对 AMI 精准心肌保护提供新的理论依据。与单纯从氧化应激或炎症反应解释 AMI 损伤不同, 该轴更强调金属离子失衡、线粒体毒性和膜脂破坏之间的连续病理链条。

关键词 : 急性心肌梗死; 铜死亡; FDX1; ACSL4; 脂质过氧化; 铁死亡

Advances in the FDX1/ACSL4 Axis Regulating Lipid Peroxidation and Myocardial Infarction Copper Death Mechanisms

Xiao Ping¹, Huang Ling^{2*}

1. Department of Cardiac Surgery, Ganzhou Hospital, Guangdong Provincial People's Hospital, Ganzhou, Jiangxi 341000

2. General Practice Department, Ganzhou Hospital, Guangdong Provincial People's Hospital, Ganzhou, Jiangxi 341000

Abstract : Persistent cardiomyocyte death following acute myocardial infarction (AMI) constitutes a critical factor contributing to cardiac dysfunction and adverse remodeling. In recent years, copper death—a novel form of regulated cell death triggered by copper ion homeostasis disruption and dependent on mitochondrial metabolism—has garnered widespread attention in the context of AMI. Current studies suggest that the functional axis comprising FDX1 (ferroptase 1) and ACSL4 (long-chain acyl-CoA synthetase 4) may drive copper death in AMI myocardial cells by coupling copper reduction reactions, reactive oxygen species generation, and lipid peroxidation amplification. This review summarizes the molecular functions of the FDX1/ACSL4 axis, its key mechanisms in mediating lipid peroxidation, its interactions with pathways such as ferroptosis, and prospects for targeted interventions, aiming to provide novel theoretical foundations for precision cardioprotection in AMI. Unlike explanations attributing AMI injury solely to oxidative stress or inflammatory responses, this axis emphasizes the continuous pathological cascade involving metal ion imbalance, mitochondrial toxicity, and membrane lipid disruption.

Keywords : Acute myocardial infarction; Ferroptosis; FDX1; ACSL4; Lipid peroxidation; Iron death

前言

急性心肌梗死是最常见的致死性心血管事件之一, 其核心病理为冠状动脉急性闭塞导致的持续缺血缺氧及再灌注后继发损伤。尽管再灌注治疗显著改善了急性期预后, 但相当部分患者仍会发生心肌缺血/再灌注损伤, 最终出现梗死范围扩大、心功能下降及室室重构。传统研究多从坏死、凋亡、自噬和坏死性凋亡解释心肌细胞丢失, 但随着金属离子稳态、线粒体代谢和膜脂损伤研究的深入, 铜死亡逐渐进入 AMI 研究视野。铜死亡的核心特征为铜离子异常积聚、FDX1 介导 Cu^{2+} 向 Cu^{+} 还原、脂酰化三羧酸循环蛋白聚集及线粒体呼吸受损; ACSL4 则通过促进多不饱和脂肪酸装载入膜磷脂, 显著提高细胞对脂质过氧化的敏感性。由此推测, 在 AMI 背景下, FDX1 触发的铜毒性与 ACSL4 介导的膜脂易损性并非平行事件, 而可能形成连续放大的损伤轴。系统梳理 FDX1/ACSL4 轴在 AMI 中的作

用，有助于从“铜代谢异常—线粒体毒性—膜脂过氧化”的整体链条重新认识心肌梗死后的进行性损伤。这一视角既能够解释再灌注后强烈氧化暴发为何并不完全由经典凋亡所主导，也提示代谢依赖性细胞死亡可能是AMI持续进展的重要原因。同时，脂质过氧化并非单纯损伤结果，而是连接线粒体障碍、炎症扩增和细胞器崩溃的重要中介。

一、FDX1/ACSL4轴的核心分子功能及其在AMI中的表达调控

（一）FDX1在铜稳态与铜死亡启动中的关键作用

FDX1是铜死亡启动中的关键上游分子。除参与线粒体蛋白成熟外，它还能将 Cu^{2+} 还原为反应性更强的 Cu^+ 。后者既可促进活性氧积聚，又可与脂酰化三羧酸循环酶结合，引起蛋白聚集、铁硫簇蛋白失稳和线粒体代谢崩溃。在AMI缺血/再灌注环境中，心肌细胞因缺氧、能量障碍及铜转运失衡，容易出现胞质和线粒体内铜离子异常积累，从而使FDX1持续处于激活状态。由于心肌细胞高度依赖线粒体氧化磷酸化，FDX1异常激活所造成的TCA循环障碍和呼吸链抑制更易转化为不可逆性功能衰竭，因此它是把“铜积聚”转换为“致死信号”的关键分子。尤其在再灌注阶段，铜超载与氧化应激叠加，易促使FDX1成为心肌细胞代谢崩溃的放大器。

（二）ACSL4在脂质代谢与脂质过氧化执行中的核心地位

ACSL4是决定细胞膜脂质组成和氧化易感性的关键限速酶。它催化花生四烯酸、肾上腺酸等长链多不饱和脂肪酸形成脂酰辅酶A，并进一步进入膜磷脂合成途径，使细胞膜富集易被氧化攻击的脂质底物。在AMI过程中，缺血缺氧、再灌注和炎症反应诱发ROS爆发，为这些底物的链式过氧化创造了条件，最终形成4-HNE、MDA等高反应性脂质过氧化产物。由于这些产物既可直接破坏膜结构，又能修饰关键蛋白，ACSL4不仅是脂质代谢重编程节点，也是铜死亡和铁死亡共享的重要执行分子。因此，ACSL4更像是决定细胞是否进入“高易损膜脂状态”的结构基础。

（三）FDX1与ACSL4的功能耦联与协同激活机制

FDX1与ACSL4在AMI中可能形成由“铜毒性启动—脂质过氧化执行”构成的连续轴线。一方面，FDX1介导铜还原后产生的 Cu^+ 和ROS可通过HIF-1 α 、NF- κ B等应激通路促进ACSL4表达或活性升高；另一方面，ACSL4驱动的脂质过氧化又会持续生成4-HNE等活性醛类，反向损伤线粒体并扩大炎症放大，从而形成正反馈环。已有研究显示，铜螯合、FDX1沉默或铜内流抑制均可同步抑制ACSL4上调及其后续膜脂损伤，支持两者存在功能耦联。这意味着AMI中的铜死亡并非单一金属离子毒性事件，而是铜稳态紊乱、线粒体应激和膜脂代谢失衡共同参与的网络化过程。

二、FDX1/ACSL4轴通过脂质过氧化介导AMI心肌细胞铜死亡的分子机制

（一）触发脂质过氧化的上游信号网络

AMI缺血/再灌注后，FDX1/ACSL4轴的激活受缺氧、炎

症、铜稳态失衡和代谢重塑等多因素共同驱动。缺氧可稳定HIF-1 α ，促使细胞进入应激性转录状态；TNF- α 、IL-6等炎症因子则通过NF- κ B等通路放大促死亡信号。与此同时，铜摄取增加和外排受限造成的铜超载，为FDX1持续激活提供前提；脂肪酸 β 氧化受损导致多不饱和脂肪酸底物堆积，则从代谢原料层面增强了ACSL4介导脂质过氧化的可能性。再灌注瞬间的氧供恢复还会诱发线粒体电子传递链失配，形成第二波ROS冲击，进一步降低心肌细胞抗氧化阈值。换言之，AMI的病理微环境天然具备激活该轴的大部分必要条件。

（二）脂质过氧化产物对心肌细胞的直接损伤作用

在FDX1/ Cu^+ 与ROS驱动下，ACSL4装载于膜磷脂中的多不饱和脂肪酸发生链式过氧化，生成4-HNE、MDA等高反应性醛类产物。这些分子可与SERCA2a、线粒体呼吸链复合物及多种膜蛋白发生共价修饰，破坏钙稳态、ATP合成和离子转运，并进一步诱导线粒体膜电位下降、嵴结构破坏和溶酶体膜透化。与此同时，膜脂过氧化本身还会削弱细胞膜和细胞器膜的流动性与完整性，使心肌细胞更易发生不可逆性结构损伤。因此，脂质过氧化并非铜死亡的伴随现象，而是把上游铜毒性信号转化为实质性细胞损伤的直接执行环节。同时，4-HNE等活性醛类还可作为继发性信号分子，诱导炎症基因表达和细胞应激通路激活，使局部损伤由细胞内事件进一步扩展为组织层面的损伤放大。

（三）与经典铁死亡通路的交互对话

FDX1/ACSL4轴还可能连接铜死亡与铁死亡。两者在脂质过氧化这一终末环节高度交汇，ACSL4均是提供易氧化底物的重要分子；但前者主要由铜超载和FDX1活化驱动，后者更依赖铁催化反应及GPX4抗氧化系统失衡。在AMI这种同时伴随氧化应激、离子失衡和代谢障碍的环境中，两种死亡方式可能并存、串联甚至彼此促进。因此，FDX1/ACSL4轴不仅是铜死亡的重要通路，也可能是AMI中心肌细胞“死亡网络”的关键枢纽。例如，FDX1激活可消耗GSH、间接削弱GPX4防线，为铁死亡创造条件；而铁死亡导致的膜损伤又可能进一步扰乱铜离子分布，增强铜死亡信号。基于共享执行环节和上游差异节点的联合干预，可能更符合AMI复杂损伤网络的真实状态。

三、靶向FDX1/ACSL4轴干预AMI铜死亡的治疗策略与展望

（一）基于FDX1/ACSL4轴抑制剂的药物开发

围绕FDX1/ACSL4轴的药物开发，是当前干预AMI铜死亡的重要方向。已有研究显示，连翘酯苷A可通过促进CTR1降解减少细胞铜积累，并下调FDX1相关蛋白表达，从而减轻心肌缺

血/再灌注中的铜死亡。C7Og则通过干预 LRP6 介导的铜内流及 FDX1 相关调控，在啮齿类和猪模型中表现出缩小梗死面积、改善心功能的作用。虽然针对 ACSL4 的特异性干预在 AMI 领域仍需更多证据，但从机制上看，同时阻断“铜毒性启动”和“脂质过氧化执行”两个层面，有望较单靶点抑制获得更稳定的心肌保护作用。这提示在病理窗口期抑制过度激活的损伤级联，可能比长期全面改变基础代谢更具可行性。

（二）基因治疗与靶向递送系统

除小分子药物外，基因治疗和靶向递送系统为提高该轴干预的精准性提供了新思路。现有研究提示，FDX1 可作为缺血性心肌损伤的重要诊断和治疗候选靶点，未来有望发展心脏特异性的基因沉默策略。另一方面，基于 Janus 水凝胶等材料的局部递送平台可使药物在梗死区域持续释放，提高局部药物浓度并减少全身副作用。若进一步结合 ROS 响应或缺血微环境响应型纳米载体，包裹铜螯合剂、FDX1 抑制剂或潜在 ACSL4 抑制剂，或可实现病灶部位按需释放和阶段性精准干预。对于 AMI 这类具有明确时间窗和局灶病灶的疾病，局部递送和短时精准沉默可能比长期全身抑制更具安全性。

（三）当前挑战与未来研究方向

尽管靶向 FDX1/ACSL4 轴具有较好的转化前景，但仍面临若干关键问题。首先，FDX1 如何精确调控 ACSL4 的转录、翻译后修饰或酶活，目前证据仍不充分。其次，在 AMI 病程中，铜死亡与凋亡、坏死、铁死亡等通路的阶段性主导关系尚不明确。再次，现有研究大多停留于啮齿类和早期临床前阶段，相关抑制剂的长期安全性、心脏靶向性、药代动力学特征及最佳给药窗口仍

待验证。未来应在大型动物模型和临床样本中系统评估该轴的可干预性，并探索 FDX1/ACSL4 相关分子作为风险分层和疗效预测标志物的应用价值。此外，患者年龄、代谢状态及合并糖尿病、高脂血症等基础差异，可能影响铜代谢和膜脂组成，从而改变该轴的激活强度和干预反应。同时，还需建立相对统一、可重复的铜死亡判定指标，避免与一般性氧化损伤或继发性线粒体损害混淆。

四、结论

FDX1/ACSL4 轴为理解 AMI 后心肌细胞铜死亡提供了较完整的机制框架：其上游由铜稳态失衡、缺氧炎症和代谢重编程驱动，中间经 FDX1 介导铜毒性启动与 ACSL4 介导脂质过氧化执行耦联，下游表现为线粒体崩溃、膜系统破坏和心肌细胞死亡加重。该轴不仅解释了铜超载如何转化为实质性损伤，也揭示了铜死亡与铁死亡等通路之间的交叉联系。从转化角度看，铜螯合、FDX1 抑制、局部递送及未来的 ACSL4 联合干预均显示出潜在的心肌保护价值。随着该轴分子网络、时空动态和最佳干预时序逐步明确，靶向 FDX1/ACSL4 轴有望为 AMI 精准治疗提供新的突破口。

总体而言，该轴的研究价值不仅在于提出新的分子通路，更在于为 AMI 后多类型细胞死亡并存这一复杂现象提供可整合、可分层、可干预的分析框架。

这也为后续构建分阶段、分层次的精准心肌保护方案奠定了概念基础。

参考文献

- [1]Welt, F. G. P. et al. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: JACC scientific statement. *Journal of the American College of Cardiology* 83, 2196 – 2213 (2024).
- [2]Chen, X. et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies. *Cell Death & Disease* 14, 105 (2023).
- [3]Xue, Q. et al. Copper metabolism in cell death and autophagy. *Autophagy* 19, 2175 – 2195 (2023).
- [4]Chen, G. et al. Phyllygenin ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting cuproptosis via the autophagy-lysosome degradation of CTR1. *Free Radical Biology & Medicine* 237, 542 – 557 (2025).
- [5]Liu, F. et al. Janus hydrogels delivering low-density lipoprotein receptor-related protein 6 inhibitor enhance myocardial repair via m6A-dependent cuproptosis in bama pigs. *Acta Biomaterialia* 201, 255 – 265 (2025).