

DOI:10.3969/j.issn.1003-5060.2024.04.016

# 铁死亡抑制剂 Fer-1 对帕金森病的影响研究

夏颜舟, 汪惠丽, 叶贇妍, 刘志华

(合肥工业大学 食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230601)

**摘要:** 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是全球第二大神经退行性疾病,近年来研究表明,帕金森病患者存在铁代谢异常。文章以果蝇为模式生物,利用 Uas-Ga14 系统靶向突变多巴胺能神经元(dopaminergic neuron, DA)中 *PINK1* 基因构建果蝇帕金森病模型。通过检测对照组( $W^{1118}$ )、模型组(*PINK1<sup>B9</sup>*)和铁死亡抑制剂(Ferrostatin-1, Fer-1)干预组(*PINK1<sup>B9</sup>-Fer-1*)3 组果蝇的运动能力、脑中铁水平、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、脂质过氧化水平和多巴胺能神经元数目以探究铁死亡在帕金森病中的作用。结果表明:模型组果蝇运动能力下降,脑内铁质量浓度增多,ROS 及脂质过氧化水平上升,多巴胺能神经元数目下降;通过 Fer-1 干预可以有效改善运动表型,并降低 ROS 及脂质过氧化水平,提高多巴胺能神经元数目。综上所述,通过突变 *PINK1* 基因构建的帕金森病模型中存在细胞铁死亡, Fer-1 治疗可以挽救相关症状。该文为后续研究帕金森病的病理机制提供新的方向。

**关键词:** 帕金森病(PD); 铁死亡; 铁; 活性氧(ROS); 脂质过氧化; 多巴胺能神经元(DA)

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1003-5060(2024)04-0533-07

## Study on the effect of ferroptosis inhibitor Fer-1 on Parkinson's disease

XIA Yanzhou, WANG Huili, YE Yunyan, LIU Zhihua

(School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230601, China)

**Abstract:** Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease in the world. Recent studies have demonstrated the presence of dysfunctional iron metabolism in patients with PD. This study constructed a *Drosophila* PD model by targeting mutations in the *PINK1* gene in dopaminergic neuron (DA) using the Uas-Ga14 system. To investigate the role of the inhibitor of ferroptosis in PD, the study examined the motor ability, iron level in the brain, reactive oxygen species (ROS) level, lipid peroxidation level and number of DA in three groups of *Drosophila*: control ( $W^{1118}$ ), PD model (*PINK1<sup>B9</sup>*) and Ferrostatin-1 (Fer-1) treatment (*PINK1<sup>B9</sup>-Fer-1*) groups. The results showed that the model group of *Drosophila* had decreased motor ability, increased iron content in the brain, increased ROS and lipid peroxidation levels, and decreased number of DA compared with the control group. Meanwhile, adding the ferroptosis inhibitor Fer-1 could effectively improve the motor phenotype, reduce the levels of ROS and lipid peroxidation and increase the number of DA. In summary, ferroptosis was present in the PD model constructed by mutating the *PINK1* gene, and the symptoms could be rescued by Fer-1 treatment. This finding provides a new direction for the subsequent study of the pathological mechanism of PD.

**Key words:** Parkinson's disease (PD); ferroptosis; iron; reactive oxygen species (ROS); lipid peroxidation; dopaminergic neuron (DA)

收稿日期: 2023-02-13; 修回日期: 2023-02-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82073592)

作者简介: 夏颜舟(1998—), 男, 安徽淮南人, 合肥工业大学硕士生;

汪惠丽(1974—), 女, 安徽桐城人, 博士, 合肥工业大学教授, 博士生导师;

刘志华(1987—), 女, 安徽合肥人, 博士, 合肥工业大学讲师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: liuzhihua@hfut.edu.cn.

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔兹海默症的全球第二大神经退行性疾病<sup>[1]</sup>。早期临床表现为肌僵直、运动迟缓等运动障碍;此外伴随非运动性障碍症状,如认知、睡眠障碍等。研究发现,帕金森病的产生由多方面因素导致,可分为遗传性帕金森病和散发性帕金森病。其中大约有 10% 的帕金森病患者是单基因突变所致;散发性帕金森则多由于环境因素引发。帕金森病的病理特征主要表现为中脑黑质多巴胺能神经元(dopaminergic neuron, DA)选择性缺失<sup>[2]</sup>。尽管  $\alpha$ -突触核蛋白在路易小体中异常沉积是造成多巴胺能神经元缺失的主流学说<sup>[3]</sup>,但是不断研究发现,线粒体功能障碍、氧化应激和细胞内钙稳态缺陷等多种机制与多巴胺能神经元变性也密切相关<sup>[4]</sup>。此外,最近的研究表明铁死亡也可能参与其中。

铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性的细胞死亡机制,其特征为细胞内游离的铁增多;多余的铁发生芬顿反应导致细胞内谷胱甘肽耗竭、脂质过氧化物堆积、产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)等一系列生理过程<sup>[5]</sup>。研究表明,包括帕金森症在内的多种神经退行性疾病中发现脑组织中铁含量增加。同时帕金森病患者的神经影像报告也显示黑质纹状体区域出现铁蓄积现象,并且在该脑区发现过量的铁选择性聚集在残留的多巴胺能神经元中,提示铁代谢失调在帕金森病神经元失活中起关键作用<sup>[6]</sup>。另外研究发现,经过姜黄素的治疗可以在一定程度上恢复鱼藤酮诱导的散发性帕金森病小鼠模型的运动缺陷,并且谷胱甘肽、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶水平得到升高,活性氧水平下降<sup>[7]</sup>。

上述研究表明,铁死亡可能参与帕金森病程发生发展过程。本文在此基础上,利用果蝇模型对其运动能力和相关指标进行考察,探究铁死亡在帕金森症的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

实验对象为  $W^{1118}$  黑腹果蝇(对照组)、 $PINK1^{B9}$  突变果蝇,2 种品系均挑选处女蝇进行实验,且果蝇饲养在 25 °C 环境中。

实验试剂有:对羟基苯甲酸甲酯、乙醇、丙酸、亚铁氰化钾、浓 HCl、醋酸铵(国药集团化学试剂有限公司),3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐溶液、曲拉通 X-100、抗坏血酸、菲洛嗪(索莱宝),活性氧检测试

剂盒(碧云天),TH 抗体、Cy3 抗体、铁死亡抑制剂(Ferrostatin-1, Fer-1)、C11-BODIPY581/591 (Glp-Bio)。

实验仪器有: Mshot-MZ62 体视显微镜、O-LYMPUS-CKX53 荧光显微镜、DHG-1901-2SA 电热鼓风干燥箱、PL402-L 电子天平、HWS-500 恒温恒湿培养箱、PKS22 电热恒温水浴锅载玻片、盖玻片(江苏世泰实验器材有限公司)。

### 1.2 果蝇行为学测定

用二氧化碳气体麻醉果蝇放置于载物板上,每 10 只处女蝇分装于一玻璃管内,待 30 min 果蝇充分苏醒并确保不影响正常运动的情况下进行行为学实验。

攀爬实验:在玻璃管 7 cm 处画线,将管内果蝇轻轻敲击至管柱底部,保持垂直放置并记录全部果蝇飞跃刻度线处所需时间。统计每组实验数据均值并进行归一化处理。

蹦跳实验:匀速、缓慢转动玻璃管,记录 1 min 果蝇跳动次数进行计数,对每组进行 6 项实验,每次至少进行 3 次重复实验。统计每组实验数据均值并进行归一化处理。

### 1.3 Ferrozine 检测铁水平

每组取 60 只果蝇,切断头部收集样品,取 0.3% PBST(T:曲拉通 X-100)搅拌匀浆,4 °C 离心收集上清液;取 50  $\mu$ L 上清液加入新的离心管中,向每管加入 11  $\mu$ L 浓盐酸,振荡混匀;95 °C 加热 20 min 后离心,然后取 45  $\mu$ L 上清液加入新的离心管,避光加入 18  $\mu$ L 抗坏血酸溶液后混匀,室温孵育 2 min;随后加入 36  $\mu$ L 饱和醋酸铵涡旋混匀,避光静置,最后每管取 80  $\mu$ L 液体,在 562 nm 条件下测定吸光度<sup>[8]</sup>。

### 1.4 顺乌头酸酶活性测定

每组取 60 只果蝇,切断头部收集样品,取 100  $\mu$ L 0.1% PBST 搅拌匀浆(含 1% 蛋白酶抑制剂),4 °C 离心 10 min 收集上清液。取 80  $\mu$ L 上清液加入 100  $\mu$ L 柠檬酸反应液混匀(30 mmol/L 柠檬酸盐溶液,50 mmol/L  $K_2HPO_4$ )充分反应 120 s,在 240 nm 波长下分别记录初始吸光度值  $A_1$  和最终吸光度值  $A_2$ ,计算  $\Delta A = A_2 - A_1$ 。

### 1.5 普鲁士蓝染色

解剖果蝇脑组织,收集样品,并用 PBS 清洗组织表面污渍后加入 4% 多聚甲醛固定 10 min;然后用 0.3% PBST 快速清洗组织 3 遍,加入普鲁士蓝染料,置于摇床孵育 20 min<sup>[9]</sup>;接着继续快速清洗组织;最后将组织转移至载玻片,封片,进行拍摄。

## 1.6 ROS 染色

解剖果蝇脑组织,收集样品,并用 PBS 清洗组织;将 DCFH-DA 原液按照 1 : 1 000 比例进行稀释,并将脑组织置于工作液中,避光孵育 30 min 后用 PBS 快速清洗;最后转移组织至载玻片,封片,进行拍摄<sup>[10]</sup>。

## 1.7 脂质过氧化水平测定

解剖果蝇脑组织,收集样品,并用 PBS 清洗组织;将 C11-BODIPY581/591 母液稀释至浓度为 2 mmol/L 工作液,避光孵育组织 30 min 后用 PBS 快速清洗,最后转移组织至载玻片,封片,进行拍摄。调节激发波长至 488、565 nm 处,进行拍摄<sup>[11]</sup>。

## 1.8 免疫组化

取干净果蝇脑组织,加入 4% 多聚甲醛固定 10 min,快速用 0.3% PBST 清洗组织 3 遍,每遍 10 min;然后用 5% 山羊血清溶液室温封闭 1 h,完成后取出组织快速清洗 3 遍,第 1 遍 5 min;接着加入免疫组化一抗 TH 溶液继续孵育,4 °C 过夜;第 2 天回收一抗溶液,并用 PBST 清洗组织 3 遍,继续使用 5% 山羊血清溶液室温封闭 1 h;待时间结束,避光孵育免疫组化二抗 Cy3 溶液,室温放置 2 h;最后取出组织,清洗组织 3 遍,转移组织至载玻片,封片,进行拍摄。

## 1.9 数据分析

采用 Graphd prism9.0 统计软件,对数据进行处理及分析,数值以(平均值±标准差)表示。多组独立数据组间分析采用单因素方差分析,t 检验方法分析各组间显著性差异,\*  $P < 0.05$ 、\*\*  $P < 0.01$ 、\*\*\*  $P < 0.001$ 。

## 2 结果与分析

### 2.1 PD 果蝇脑内铁相对质量浓度

利用菲洛嗪与二价铁反应生成的紫色络合物在 562 nm 有最大吸收峰这一特点,首先对 PD 果蝇脑内铁水平进行检测,结果如图 1 所示。

由图 1a 可知,PD 果蝇脑内相对总铁质量浓度显著升高。为了进一步确认铁质量浓度变化,本文使用顺乌头酸酶活性法对帕金森果蝇脑内铁质量浓度进行检测。顺乌头酸酶含有 4 个铁硫簇,铁原子以不同形式循环并参与氧化还原状态过程,使得铁硫团簇参与氧化还原反应,因此顺乌头酸酶活性对铁具有一定依赖性,测定顺乌头酸酶活性间接反映出细胞内铁水平<sup>[12]</sup>。由图 1b 可知,PD 果蝇脑内顺乌头酸酶活性升高,表明帕金森果蝇脑内铁水平升高。

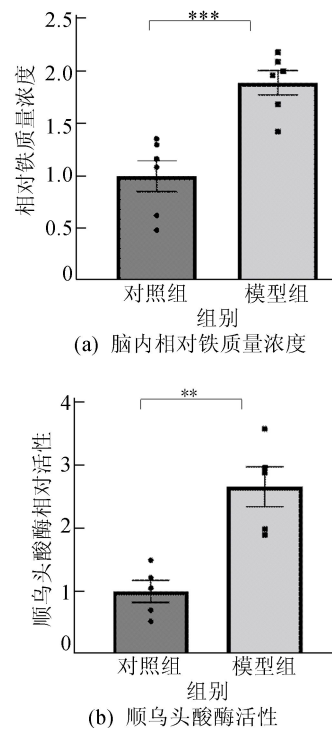


图1 果蝇脑内相对铁质量浓度及顺乌头酸酶活性

研究表明,过多的铁会通过三价铁的形式存储在铁储蛋白中,采用普鲁士蓝染色法对三价铁进行染色,结果如图 2 所示。

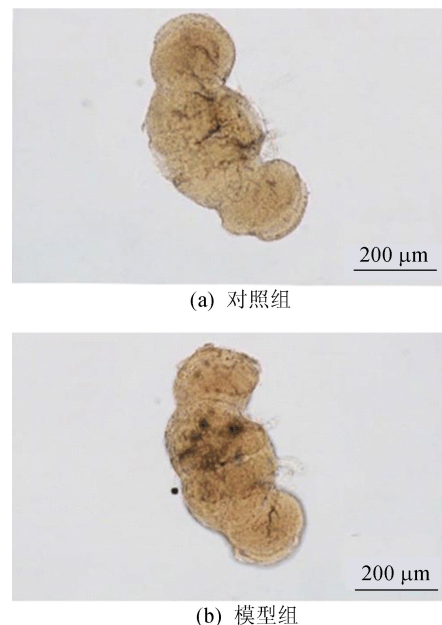


图2 普鲁士蓝染色结果

由图 2 可知,PD 果蝇脑内蓝色颜色显著加深。以上实验结果均反映了帕金森果蝇脑内铁代谢异常,总铁水平显著提高。

### 2.2 Fer-1 对 PD 果蝇运动能力的影响

帕金森病患者在临床中早期运动特征表现为

运动能力下降,如震颤、肌肉僵直、动作不协调等<sup>[13]</sup>。通过 *PINK1* 突变构建 PD 模型组,通过铁死亡抑制剂构建 Fer-1 干预组对果蝇进行行为学检测,结果如图 3 所示。

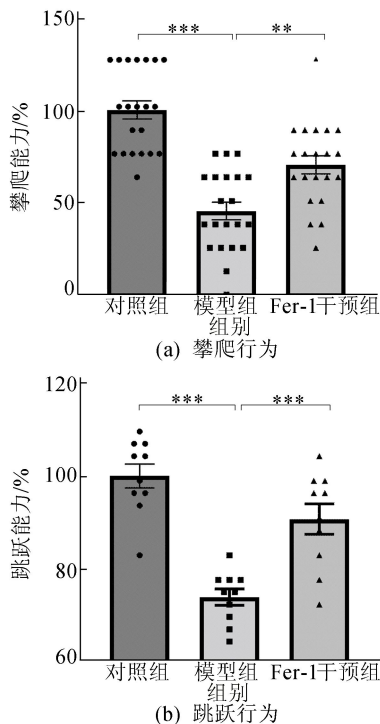


图 3 铁死亡抑制剂对帕金森果蝇运动能力的影响

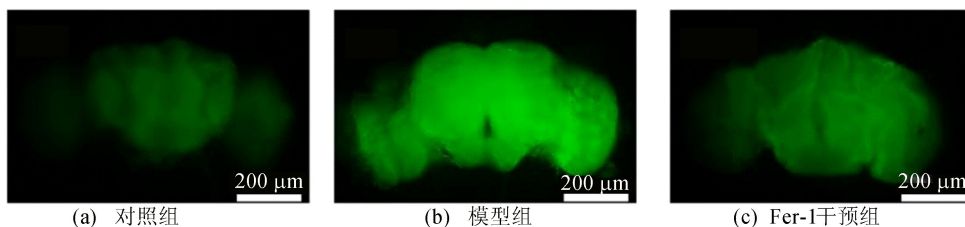


图 4 果蝇脑内 ROS 染色结果

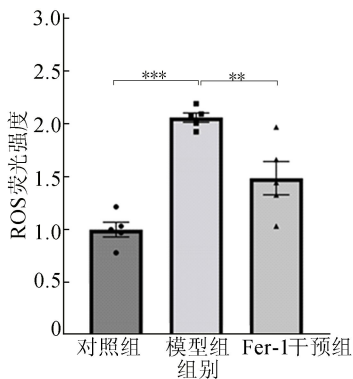


图 5 ROS 荧光强度统计结果

#### 2.4 Fer-1 对 PD 果蝇脂质过氧化的影响

脂质过氧化水平升高是铁死亡途径中另一个

由图 3 可知,在行为学实验中,*PINK1* 突变果蝇模型的运动能力明显下降,补充 Fer-1 可以显著改善 PD 果蝇运动能力。结果表明,帕金森模型构建成功,*PINK1* 基因突变构建的帕金森果蝇模型中存在细胞铁死亡。

#### 2.3 Fer-1 对 PD 果蝇 ROS 水平的影响

铁死亡作为一种新型的细胞程序性死亡方式,它不同于凋亡、自噬等途径。研究发现,通过 Erastin 诱导的细胞铁死亡可以被亲脂性抗氧化剂完全阻止,但不能被凋亡抑制剂阻止<sup>[14]</sup>。同时研究指出,病理条件下铁超载导致不稳定铁池 (labile iron pool, LIP) 中  $Fe^{2+}$  质量浓度增加,进而增强氧自由基生成酶的活性从而引起 ROS 累积<sup>[15]</sup>。

为了进一步研究 PD 果蝇脑内出现的细胞死亡方式,首先在细胞水平上对果蝇脑内 ROS 进行检测,染色结果如图 4 所示。

从图 4 可以看出,PD 果蝇脑内 ROS 荧光强度增加,补充铁死亡抑制剂 Fer-1 后,荧光强度降低。

荧光强度统计结果如图 5 所示,从图 5 可以看出,PD 果蝇脑内氧化应激水平显著上升,Fer-1 干预组氧化应激水平比 PD 模型组显著下降。

显著特征。为了研究 PD 果蝇脑内脂质过氧化水平的变化,实验采用 C11-BODIPY 581/591 荧光探针测定脂质过氧化水平。C11-BODIPY 581/591 是一种脂溶性的比率型荧光探针,在活细胞内用来指示脂质过氧化和抗氧化性能<sup>[16]</sup>。通过荧光染色检测果蝇脑内脂质过氧化水平,结果如图 6 所示。

图 6 中:绿色代表脂质氧化型;红色代表脂质还原型。

从图 6 可以看出:PD 果蝇脑内脂质氧化态高于对照组,Fer-1 干预组果蝇脑内脂质氧化水平较 PD 模型组果蝇得到缓解;反之,PD 果蝇脑内脂质还原态低于对照组,Fer-1 干预组果蝇脑内脂质还原态水平高于 PD 模型组。

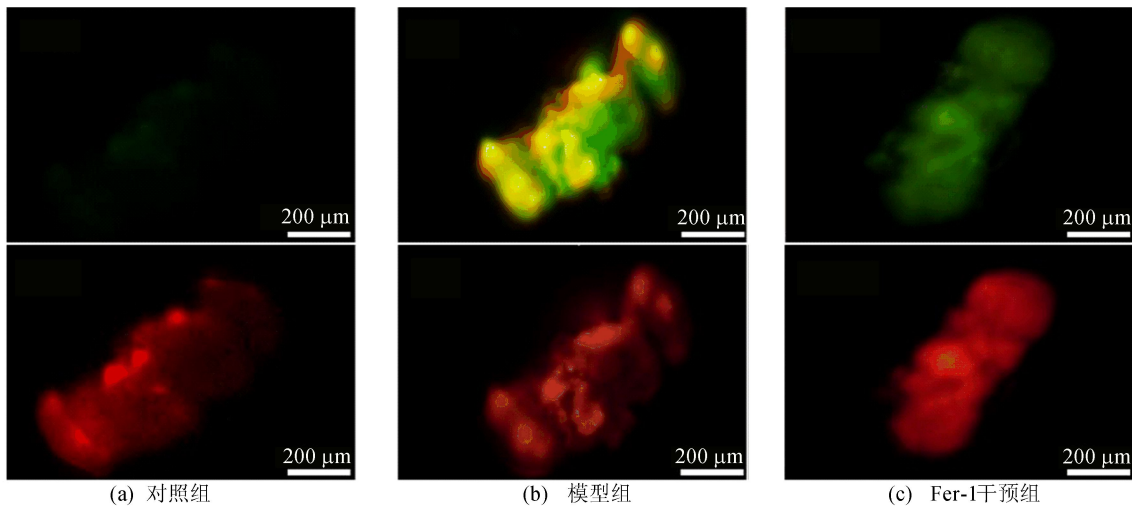


图 6 果蝇脑内脂质过氧化水平测定结果

统计每组果蝇氧化型/还原型荧光强度比值,该比值反映脂质过氧化水平,结果如图 7 所示。

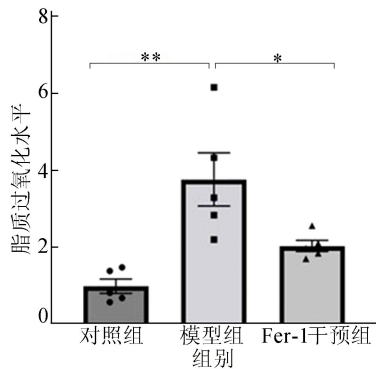


图 7 果蝇脑内脂质过氧化水平统计结果

从图 7 可以看出,PD 果蝇的荧光强度比值显著高于对照组,补充 Fer-1 后果蝇脑内荧光强度比值降低。综上所述,与对照组相比,PD 果蝇脑内脂质过氧化水平升高,补充 Fer-1 可以缓解脂质过氧化水平,进而降低脂质过氧化物堆积引起的细胞死亡。

### 2.5 Fer-1 对 PD 果蝇 DA 数目的影响

帕金森病患者中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡导致纹状体多巴胺能神经元数目降低,是目前临床帕金森症状重要的病理指标。为进一步探究铁死亡在帕金森病中的作用,实验观察了 PD 模型组的果蝇脑内多巴胺能神经元的数目变化,免疫组化结果如图 8 所示。

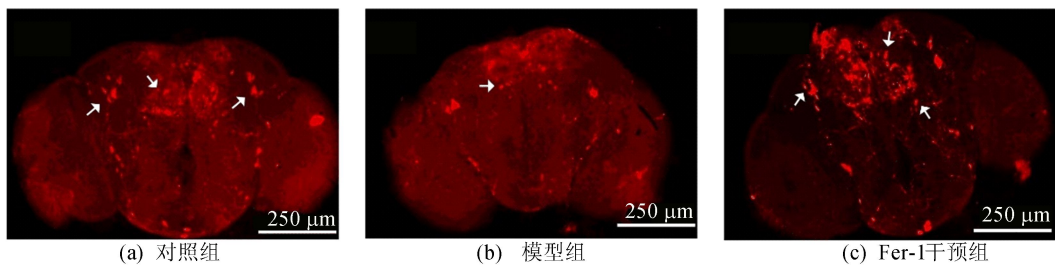


图 8 免疫组化结果

从图 8 可以看出,PD 模型组果蝇脑内的多巴胺能神经元数量比对照组出现了显著下降,而在 Fer-1 作用下,多巴胺能神经元数量缺失情况得到了明显缓解。

对 3 组果蝇脑内多巴胺能神经元进行数目统计,结果如图 9 所示。

从图 9 可以看出,Fer-1 能够改善与疾病模型关联的多巴胺能神经元的异常表现,提高 DA 神经元数目。

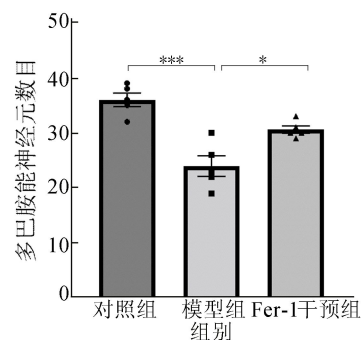


图 9 果蝇脑内多巴胺能神经元数目统计结果

### 3 讨 论

帕金森病是一种常见的神经退行性疾病。至 1817 年提出以来,其确切的病理机制至今未完全阐明。目前,已知与帕金森病相关的关键分子特征包括氧化应激、蛋白酶体和线粒体功能障碍以及蛋白质聚集等。此外,通过体内外实验表明,神经炎症通路也可能参与其中。临床上,大多数帕金森病患者病因复杂,5%~10%的患者由单基因突变所致,又称单基因型 PD,包括 *PINK1*、*DJ-1* 和 *Parkin*。其中,*PINK1* 最初被认为是癌细胞中 10 号染色体(*PTEN*)蛋白上缺失的磷酸酶和紧张素同源物的底物<sup>[17]</sup>。研究发现,大多数单基因型 PD 患者 *PINK1* 突变位于激酶结构域,表明其激酶活性对 *PINK1* 在多巴胺能神经元中的神经保护作用至关重要<sup>[18]</sup>。同时有研究指出,PD 患者脑组织中多巴胺能神经元的铁水平明显增加<sup>[19]</sup>。目前临床研究集中于样本检测,但是针对性地将铁代谢异常与 PD 两者关系结合的机制研究甚少。2012 年,“铁死亡”学说的提出首次定义了一种依赖于金属铁的新的程序性死亡方式,为治疗帕金森疾病提供了可能的治疗突破点。

铁死亡是一种铁依赖的调节性细胞死亡形式,具有与其他细胞死亡方式不同的标志特征及分子机制。铁死亡引起的细胞学变化包括细胞体体积缩小和线粒体脊消失、线粒体膜密度增加和线粒体外膜破裂。铁死亡由铁代谢异常和严重的脂质过氧化引起,导致氧化应激和细胞死亡<sup>[20]</sup>。多项研究表明,铁死亡可加重神经毒性和脑损伤,并且可能由多种途径调节,包括铁代谢、氧化应激等多种代谢机制。本研究结果表明:*PINK1* 突变导致的 PD 模型中出现铁水平异常、氧化应激等现象;铁死亡抑制剂 Fer-1 可以显著改善运动指标,并在一定程度上恢复多巴胺能神经元数目,说明铁死亡机制可能存在 *PINK1* 突变导致的 PD 模型中,抑制铁死亡可以改善其引起的神经损伤。研究发现, Fer-1 与百草枯共同作用于神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 时, Fer-1 通过上调 *GPX4* 和 *SLC7A1* 的表达,抑制脂质 ROS 的生成引起的铁死亡的发生,从而抑制细胞死亡<sup>[21]</sup>。此外,另有研究团队发现,线粒体铁蛋白是一种位于线粒体内的铁储存蛋白,可通过调节线粒体与胞质间铁稳态,显著抑制 Erastin 诱导的细胞铁池内铁升高及 ROS 的积累。同时线粒体铁蛋白的过表达可显著降低 Erastin 诱导的 SH-SY5Y 细胞铁

死亡<sup>[22]</sup>。

综上所述,本研究发现铁死亡参与了 *PINK1* 突变导致的 PD 表型,明确了铁死亡抑制剂 Fer-1 可以在一定程度上挽救多巴胺能神经元的缺失,为今后治疗由 *PINK1* 突变导致的 PD 药物研究提供了新的方向。但铁死亡在 *PINK1* 诱导的 PD 模型中确切的分子机制仍需进一步解析。

### [参 考 文 献]

- [1] 王亚丽.  $\alpha$ -突触核蛋白的异常表达导致帕金森病的生物节律异常及其机制研究[D]. 苏州:苏州大学,2017.
- [2] 王月华. 植酸对多巴胺能神经元保护作用机制的研究[D]. 青岛:青岛大学,2016.
- [3] SHAHNAWAZ M, MUKHERJEE A, PRITZKOW S, et al. Discriminating  $\alpha$ -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Nature*, 2020, 578(7794): 273-277.
- [4] ROCHA E M, DE MIRANDA B, SANDERS L H. Alpha-synuclein; pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in parkinson's disease[J]. *Neurobiology of Disease*, 2018, 109:249-257.
- [5] MOU Y, WANG J, WU J, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: opportunities and challenges in cancer[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2019, 12(1):34.
- [6] MASALDAN S, BUSH A I, DEVOS D, et al. Striking while the iron is hot: iron metabolism and ferroptosis in neurodegeneration[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2019, 133:221-233.
- [7] KHATRI D K, JUVEKAR A R. Neuroprotective effect of curcumin as evinced by abrogation of rotenone-induced motor deficits, oxidative and mitochondrial dysfunctions in mouse model of Parkinson's disease[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2016, 150/151:39-47.
- [8] 刘球英, 骆艳娥. 改进 Ferrozine 法测定溶液中的二价铁、三价铁及总铁[J]. *科学技术与工程*, 2016, 16(10):85-88.
- [9] 薛劲松. 以果蝇为模型研究铁对帕金森疾病的调控机制[D]. 合肥:合肥工业大学,2020.
- [10] ZOU J, ZHANG Y, SUN J, et al. Deoxyelephantopin induces reactive oxygen species-mediated apoptosis and autophagy in human osteosarcoma cells[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 2017, 42(5):1812-1821.
- [11] CHELONI G, SLAVEYKOVA V I. Optimization of the C11-BODIPY(581/591) dye for the determination of lipid oxidation in *Chlamydomonas reinhardtii* by flow cytometry[J]. *Cytometry Part A: the Journal of the International Society for Analytical Cytology*, 2013, 83(10):952-961.

(下转第 569 页)

块 M1(2)的 2 倍,表明加载方向与翼缘高强螺栓和腹板对穿螺栓的螺杆轴向相同时,翼缘连接组件和腹板连接组件都能有效传递荷载。

4) 沿垂直螺杆轴向水平推覆单侧框架时, M2(1)模型高强螺栓性能良好,其整体承载力为单模块 M1(2)的 2 倍,在模块间连接处两侧框架柱的位移基本相同; M2(2)模型对穿螺栓会受到弯剪破坏,其整体承载力小于单模块 M1(2)的 2 倍,在模块间连接处两侧框架柱的位移相差较大,这表明翼缘连接组件在其垂直螺杆方向传递荷载和协调位移能力较强,而腹板连接组件在其垂直螺杆方向传递荷载和协调位移的能力较小。

5) 连接构造优化研究表明,增加 M2(1)-Z(1)模型中高强螺栓数量能有效减小螺栓的损伤和框架承载力,螺栓数量大于 3 时,螺栓数量对螺栓损伤和框架承载力的影响变得不明显;采用拓宽式垫板可以减小对穿螺栓的变形以及损伤,增加其在垂直螺杆方向传递荷载和协调位移能力,能有效提升 M4-Z(2)等模型的结构抗剪性能。

为提高变电站用地资源利用率,多层模块化钢框架结构在未来的变电站工程中可能会被推广应用,高效模块竖向连接的研发及其对整体结构性能的影响规律有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] 邹平丽. 传统土建新能源变电站与模块化预制舱变电站对比分析[J]. 机电信息, 2020(15): 38-39.
- [2] 盛晓云. 标准配送式智能变电站建设实践[J]. 通讯世界, 2014(1): 104-106.
- [3] 狄谦, 谢晓磊, 康雪晶, 等. 预制舱式模块化变电站关键技术研究[J]. 电气应用, 2019, 38(12): 57-61.
- [4] 宋爽. 预装式变电站的发展现状和技术对比[J]. 新型工业化, 2020, 10(4): 17-22.
- [5] SENDANAYAKE S V, THAMBIRATNAM D P, PERERA N J, et al. Enhancing the lateral performance of modular buildings through innovative inter-modular connections [J]. Structures, 2021, 29: 167-184.
- [6] 曲可鑫. 钢结构模块化建筑结构体系研究[D]. 天津: 天津大学, 2014.
- [7] 刘明扬. 模块化钢框架新型连接节点及结构力学性能研究[D]. 青岛: 青岛理工大学, 2018.
- [8] CHEN Z H, LIU J, YU Y. Experimental study on interior connections in modular steel buildings [J]. Engineering Structures, 2017, 147: 625-638.
- [9] 王清霖. 钢结构盒式模块间十字形板-端板连接节点静力性能研究[D]. 西安: 西安建筑科技大学, 2019.
- [10] 叶景荣, 于宏. 钢结构模块建筑连接节点研究进展[J]. 广东土木与建筑, 2019, 26(3): 9-12, 36.
- [11] (责任编辑 张 娟)
- [12] CASTRO L, T ÓRTORA V, MANSILLA S, et al. Aconitases: non-redox iron-sulfur proteins sensitive to reactive species[J]. Accounts of Chemical Research, 2019, 52(9): 2609-2619.
- [13] POEWE W, SEPPI K, TANNER C M, et al. Parkinson disease [J]. Nature Reviews Disease Primers, 2017, 3(1): 17013.
- [14] DIXON SCOTT J, LEMBERG KATHRYN M, LAMPRECHT MICHAEL R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [15] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2020, 152: 175-185.
- [16] 陈理达. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与肝损伤的相关性及机制研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [17] VALENTE E M, ABOU-SLEIMAN P M, CAPUTO V, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1 [J]. Science, 2004, 304(5674): 1158-1160.
- [18] MILLS R D, SIM C H, MOK S S, et al. Biochemical aspects of the neuroprotective mechanism of PTEN-induced kinase-1 (PINK1) [J]. Journal of Neurochemistry, 2008, 105(1): 18-33.
- [19] CHEN B, WEN X, JIANG H, et al. Interactions between iron and  $\alpha$ -synuclein pathology in Parkinson's disease[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2019, 141: 253-260.
- [20] JIANG X, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2021, 22(4): 266-282.
- [21] ZUO Y, XIE J, LI X, et al. Ferritinophagy-mediated ferroptosis involved in paraquat-induced neurotoxicity of dopaminergic neurons: implication for Neurotoxicity in PD [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021: 9961628.
- [22] WANG Y Q, CHANG S Y, WU Q, et al. The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis [J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2016, 8: 308.
- [23] (责任编辑 闫杏丽)