

补肾活血通络方含药血清对多发性骨髓瘤 RPMI-8226 细胞线粒体融合及凋亡的影响

李昌年¹, 史镜铂¹, 丁继元¹, 魏文健¹, 李璐璐¹, 王亚茹¹, 徐杰², 王琰²,
徐瑞荣², 崔思远^{2*}

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250013; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

摘要: 目的 探究补肾活血通络方含药血清对多发性骨髓瘤 (MM) RPMI-8226 细胞线粒体融合及凋亡的作用。方法 制备补肾活血通络方含药血清及空白血清, 培养人多发性骨髓瘤 RPMI-8226 细胞, 分别用 3%、6%、9%、12% 补肾活血通络方含药血清进行处理, 以空白血清作为对照组。采用 CCK-8 法检测细胞增殖情况; 流式细胞术检测 RPMI-8226 细胞凋亡率; TUNEL 法检测细胞凋亡阳性率; 透射电镜观察细胞损伤和线粒体融合情况; Western blot 法检测细胞线粒体融合相关蛋白 MFN2、OPA1, 凋亡相关蛋白 MCL-1、Bax, 动力相关蛋白 DRP1 以及小泛素样蛋白 SUMO1 表达; RT-qPCR 检测细胞 MFN2、OPA1、MCL-1、Bax、DRP1、SUMO1 mRNA 表达。结果 与对照组比较, 补肾活血通络方含药血清组细胞活力降低 ($P < 0.05$), 凋亡率及 TUNEL 阳性率均升高 ($P < 0.01$); 细胞损伤程度增大, 线粒体融合程度相对降低; OPA1、MFN2、MCL-1 蛋白及 mRNA 表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), DRP1、Bax、SUMO1 蛋白及 mRNA 表达升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 补肾活血通络方含药血清能够抑制 RPMI-8226 细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 可能与下调骨髓瘤细胞线粒体融合相关蛋白 MFN2、OPA1 表达及上调动力相关蛋白 DRP1、小泛素样蛋白 SUMO1 表达相关。

关键词: 补肾活血通络方; 多发性骨髓瘤; 线粒体融合; 增殖; 凋亡; SUMO1; DRP1

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)09-3090-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.042

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种以浆细胞克隆性增生为特征的血液系统肿瘤, 好发于中老年人, 具有高度异质性及复发难治性^[1-2]。近年来, 随着老龄化的加重, MM 的发病率进一步升高, 但目前临床仍无法治愈^[3-4]。因此, 进一步探讨 MM 的发病机制, 从而寻找新的治疗方法是极为重要的。

线粒体是细胞生存的重要细胞器, 其功能的异常可能与 MM 的进展与耐药有关^[5]。线粒体平衡融合分裂的过程称为线粒体动力学, 有助于提高细胞器的质量和功能。线粒体融合由线粒体融合蛋白 (mitofusin, MFN) 1/2 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 介导, 而线粒体分裂则由动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 介导^[6-8]。当线粒体融合减少伴分裂增多时能够诱导细胞凋亡的发生^[9]。而线粒体凋亡作为主要的细胞凋亡途径, 主要表达 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X, Bax) 等蛋白^[10]。在 MM 中, 小分子泛素相关修饰物蛋白 (small ubiquitin-related

modifier, SUMO) 的失调与患者的不良预后有关^[11-12]。因此, 线粒体动力学及 SUMO 化修饰可能在 MM 的发生发展中发挥重要作用。

补肾活血通络方是山东中医药大学附属医院的经验方, 临床治疗 MM 取得了较好的效果^[13]。本研究基于线粒体动力学, 尤其是线粒体融合相关蛋白及凋亡相关蛋白, 探讨补肾活血通络方含药血清对 MM 可能的作用机制。

1 材料

1.1 细胞株与动物 人多发性骨髓瘤 RPMI-8226 细胞株, 由山东大学齐鲁医院王鲁群教授惠赠。SPF 级雌性 SD 大鼠 30 只, 6~8 周龄, 体质量 (250 ± 25) g, 购自济南朋悦实验动物繁育有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (鲁) 2022-0006], 饲养于山东中医药大学附属医院 (山东省中医院) SPF 级动物实验中心, 环境相对湿度 50%~65%, 温度 22~27 °C, 通风换气量 ≥ 20 次/h, 适应性饲养 7 d。本实验经山东中医药大学附属医院实验动物伦理委员会批准 (伦理批准号 SDSZYAW20240607001)。

收稿日期: 2024-12-07

基金项目: 山东省医药卫生科技项目 (202303041540); 山东省中医药科技项目 (M-2023119)

作者简介: 李昌年 (2002—), 男, 硕士生, 从事中西医结合治疗血液肿瘤的研究。Tel: 15589016533, E-mail: changnianli330@163.com

* **通信作者:** 崔思远 (1985—), 男, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合治疗血液肿瘤的研究。Tel: 15863776524, E-mail: csytc@126.com

1.2 药物 补肾活血通络方组方药材杜仲 15 g (批号 240100311)、桑寄生 15 g (批号 240101191)、续断 5 g (批号 240102321)、山茱萸 15 g (批号 230701731)、党参 15 g (批号 240450151)、茯苓 15 g (批号 240201941)、当归 15 g (批号 240202011)、赤芍 15 g (批号 240403851)、延胡索 15 g (批号 231203701)、牛膝 10 g (批号 231100901)、没药 6 g (批号 230903501)、全蝎 6 g (批号 240201241)、蜈蚣 3 g (批号 240101161)、细辛 3 g (批号 240301691)、三七 10 g (批号 240250181)、莪术 10 g (批号 231200901)、补骨脂 30 g (批号 231001441)、黄精 10 g (批号 231260781), 以上饮片均购自广东康美药业股份有限公司, 由山东中医药大学附属医院中药制剂实验室 (国家三级中药制剂实验室) 配制成中药药液, 加热浓缩至生药量 2 g/mL, 4 °C 保存备用, 用时平衡至室温。

1.3 试剂 RPMI-1640 培养基 (批号 6124358)、胎牛血清 (批号 2800811) 购自美国赛默飞世尔科技公司; CCK-8 细胞增殖毒性检测试剂盒 (货号 100-120)、总 RNA 提取试剂盒 (货号 400-100)、反转录试剂盒 (货号 RT18041) 购自信天翁生物科技 (广州) 有限公司; RIPA 裂解液 (货号 EA0002)、一抗稀释液 (货号 ED0013)、二抗稀释液 (货号 ED0014)、ECL 发光液 (货号 ED0015-B) 购自山东思科捷生物技术有限公司; 无蛋白快速封闭液 (货号 PS108)、PAGE 凝胶快速制备试剂盒 (批号 037821200) 购自上海雅酶生物医药科技有限公司; 青、链霉素混合液 (货号 20230316) 购自北京索莱宝科技有限公司; BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (货号 P0010) 购自上海碧云天生物技术有限公司; MFN2 抗体 (货号 D2D10)、OPA1 抗体 (货号 27733-1-AP)、MCL-1 抗体 (货号 16255-1-AP)、Bax 抗体 (货号 50599-2-Ig)、DRP1 抗体 (货号 12957-1-AP)、SUMO1 抗体 (货号 10329-1-AP)、二抗 (货号 SA00001-2) 购自武汉三鹰生物技术有限公司; Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒 (批号 Z931240813) 购自大连美仑生物技术有限公司; 电镜固定液 (批号 G1102) 购自武汉谷歌生物科技有限公司; 812 包埋剂 (批号 90529-77-4) 购自美国 Structure Probe Inc 公司。

1.4 仪器 高速低温离心机 (北京白洋医疗器械有限公司); 全自动酶标仪 (北京六一生物技术有限公司); 成像系统 (日本尼康公司); 掌上离心机 (武汉赛维尔生物技术有限公司); 移液器、二氧化碳培养箱 (美国赛默飞世尔科技公司); Light Cycler480 II 实时荧光定量 PCR 仪 (瑞士 Roche 公司); 流式细胞仪 (美国安捷伦公司); 超薄切片机 (德国徕卡公司); 透射电子显微镜 (日本日立高新技术公司)。

2 方法

2.1 补肾活血通络方含药血清制备 将 30 只大鼠随机分成对照组和补肾活血通络方组, 每组 15 只, 补肾活血通络方组每天灌胃 19.6 g/kg (相当于 70 kg 成人用量), 对照组灌胃等量生理盐水, 连续 7 d。末次给药后 2 h, 腹主动

脉取血, 2 000 r/min 离心 5 min 分离血清, 56 °C 水浴灭活 30 min, 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 保存备用。

2.2 细胞培养 RPMI-8226 细胞用含 15% 胎牛血清 (FBS) 的 RPMI-1640 培养基培养, 置于 37 °C、5% CO₂、饱和湿度培养箱中进行常规传代培养, 取处于对数生长期的细胞进行实验。

2.3 CCK-8 法检测细胞增殖 取对数生长期的 RPMI-8226 细胞, 调整细胞密度为 1×10⁶/mL, 接种于 96 孔板中, 每孔 100 μL, 培养 24 h 后分别加入空白血清, 3%、6%、9%、12% 补肾活血通络方含药血清, 每组设 3 个复孔, 另设无细胞孔 (仅加入培养基) 作为空白组, 于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中分别培养 24、48、72 h。每孔加入 10 μL CCK-8 检测试剂, 继续培养 2 h, 测定 450 nm 波长处各孔的吸光度 (A) 值, 并计算细胞活力。

2.4 流式细胞术检测细胞凋亡率 收集加药处理后的各组细胞, 用 PBS 重悬细胞并计数, 取约 5×10⁴ 个重悬细胞, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清, 加入 195 μL Annexin-V-FITC 结合液、5 μL Annexin-V-FITC 混匀, 再加入 10 μL 碘化丙啶染色液混匀, 室温避光反应 10~20 min, 使用流式细胞仪检测细胞凋亡情况并计算细胞凋亡率, 实验重复 3 次, 计算平均值。

2.5 TUNEL 染色法检测细胞凋亡率 收集加药处理后的各组细胞, 加入染色剂室温孵育 30 min, 于荧光显微镜下计算阳性细胞数。DAPI 染色标记的细胞核为蓝色, 阳性凋亡细胞核为红色。凋亡率=阳性细胞总数/细胞总数×100%。

2.6 透射电镜观察细胞损伤和线粒体融合情况 收集加药处理后的各组细胞, 细胞数>2×10⁷ 个, 弃培养基后加电镜固定液室温避光固定 30 min, PBS 清洗 3 次后固定脱水, 制备超薄切片, 于透射电子显微镜下观察细胞超微结构。

2.7 RT-qPCR 法检测细胞 MFN2、OPA1、MCL-1、Bax、DRP1、SUMO1 mRNA 表达 收集加药处理后的各组细胞, 提取细胞总 RNA, 逆转录合成 cDNA, 进行 PCR 扩增反应。引物购自北京擎科生物技术有限公司, 序列见表 1。

表 1 引物序列

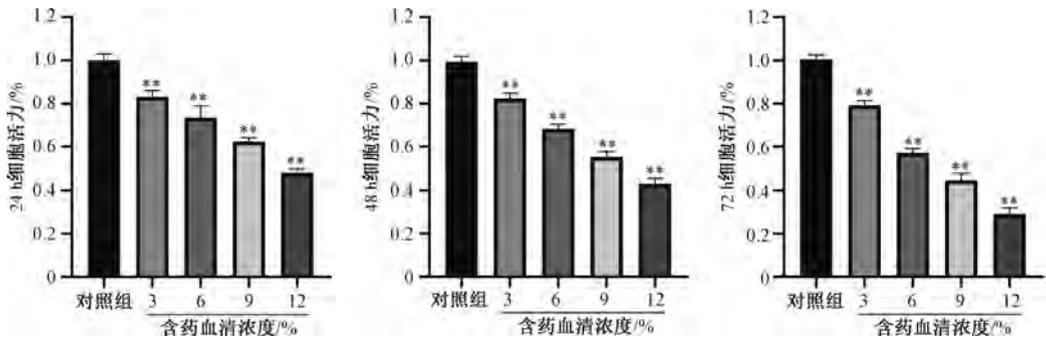
基因	引物序列 (5'→3')
GAPDH	正向 GGGAAGCTTGTTCATCAATGGAA
	反向 AGAGATGATGACCCCTTTGGCTC
MFN2	正向 TCTCTGACTGTTGGACGATTAC
	反向 TTTCGACCCAGTCTTCTCTAT
OPA1	正向 GAAGAATCGGACCCAAGAACAGT
	反向 GGTTCCTCCGGACTGTGGTTATT
MCL-1	正向 AGAAAGTGCATCGAACCATAG
	反向 GATATGCCAAACCAGCTCCTACT
Bax	正向 GCTTCAGGTTTCATCCAGGATC
	反向 ATCCTCTGCAGCTCCATGTTACT
DRP1	正向 CCGGTGTTGCTAGAAATTTGTTAT
	反向 CCGCTTCACCAGTAACTCAAATG
SUMO1	正向 TGACCAGGAGGCAAAACCTTC
	反向 AATTCATTGGAACACCCTGTCTT

2.8 Western blot 法检测细胞 MFN2、OPA1、MCL-1、Bax、DRP1、SUMO1 蛋白表达 收集加药处理后的各组细胞，加 RIPA 裂解混合液提取总蛋白，BCA 法测定蛋白浓度。根据样本浓度上样，SDS-PAGE 胶电泳分离蛋白，而后转移至 PVDF 膜上，无蛋白快速封闭液封闭 20 min，加入稀释后的一抗 (GAPDH、MFN2、OPA1、MCL-1、Bax、DRP1、SUMO) 4 ℃ 孵育过夜，TBST 洗膜 5 次，加入稀释后的二抗 37 ℃ 室温孵育 1 h，TBST 洗膜 5 次，采用 ECL 试剂显影，记录数据。应用 Image J 软件进行蛋白条带灰度分析，

以目的蛋白与内参条带灰度的比值作为蛋白相对表达量。
2.9 统计学分析 通过 SPSS 27.0 软件进行处理，符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 补肾活血通络方对 RPMI-8226 细胞增殖的影响 3%、6%、9%、12% 补肾活血通络方含药血清分别处理 RPMI-8226 细胞 24、48、72 h 后，细胞活力均受到了抑制 ($P < 0.05$)，且呈浓度依赖性，见图 1。

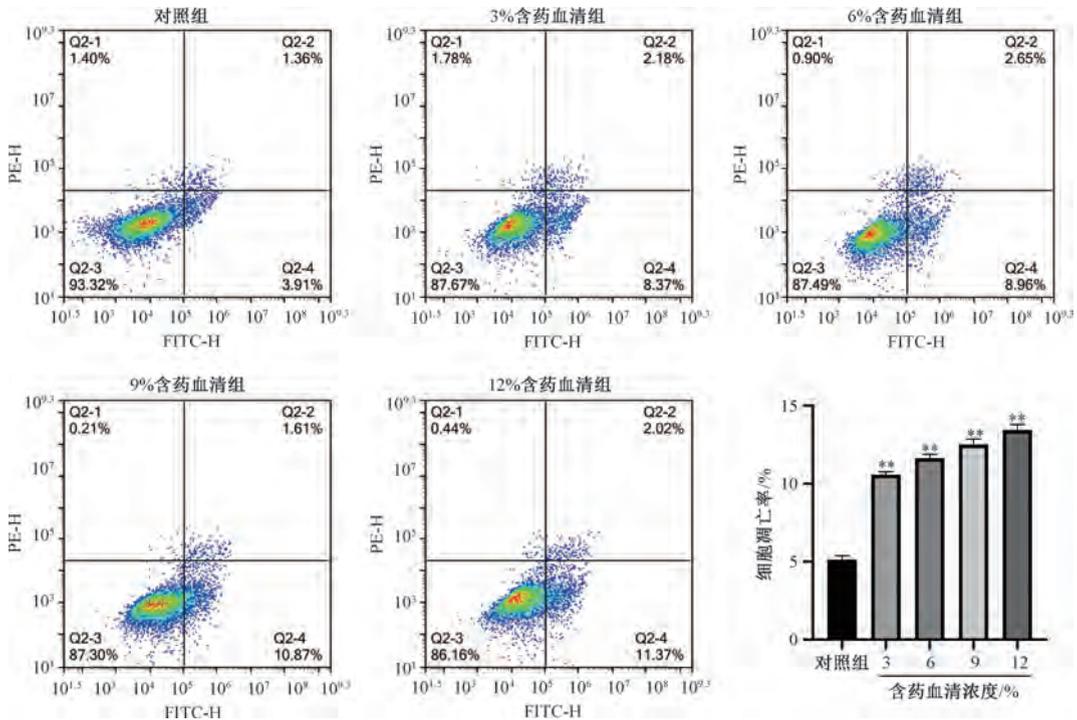


注：与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

图 1 不同作用时间各组细胞活力比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

3.2 补肾活血通络方对 RPMI-8226 细胞凋亡的影响 流式细胞术及 TUNEL 染色均显示，与对照组比较，各浓度补肾

活血通络方含药血清组细胞凋亡率均升高 ($P < 0.01$)，且呈浓度依赖性，见图 2~3。

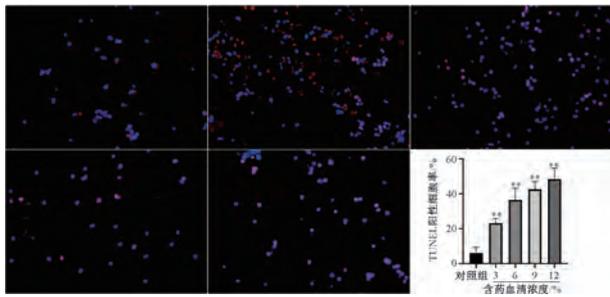


注：与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

图 2 各组 RPMI-8226 细胞凋亡率比较 (流式细胞术, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

3.3 补肾活血通络方对 RPMI-8226 细胞损伤及线粒体融合的影响 对照组细胞整体相对正常，线粒体大多结构尚可，膜完整，基质均匀，嵴平行排列，线粒体融合相对最多；3% 含药血清组细胞线粒体大多轻微肿胀，基质局部水肿、变淡，嵴减少，较多线粒体融合；6% 含药血清组细胞整体

损伤较轻，线粒体轻度肿胀，部分基质稀疏、变淡，嵴断裂、减少，部分损伤严重者，膜破损，线粒体融合程度中等；9% 含药血清组细胞损伤相对严重，线粒体明显肿胀，基质溶解，嵴消失，较少线粒体融合；12% 含药血清组细胞损伤最严重，线粒体聚集，重度肿胀，基质溶解，嵴消



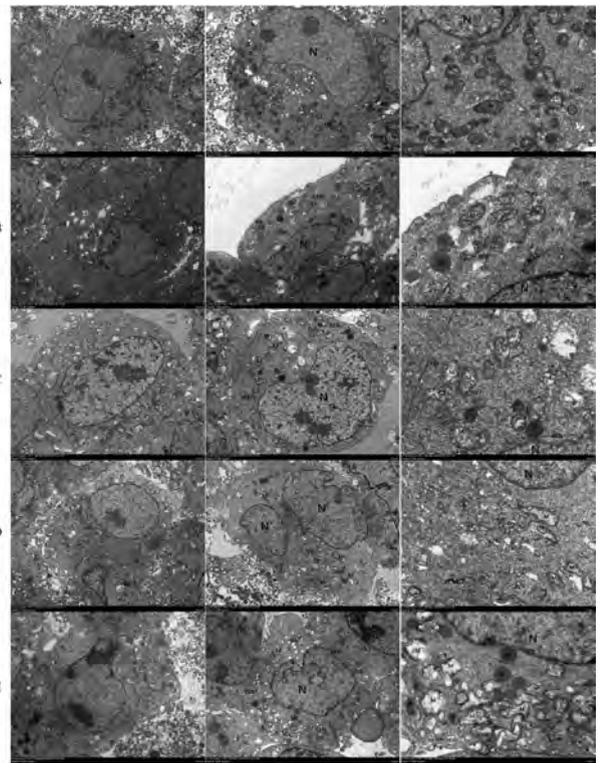
注：蓝色为 DAPI 染色标记的细胞核，红色为阳性凋亡细胞。与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

图 3 各组 RPMI-8226 细胞凋亡率比较 (TUNEL 染色, $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

失、空泡变，线粒体融合相对最少，见图 4。

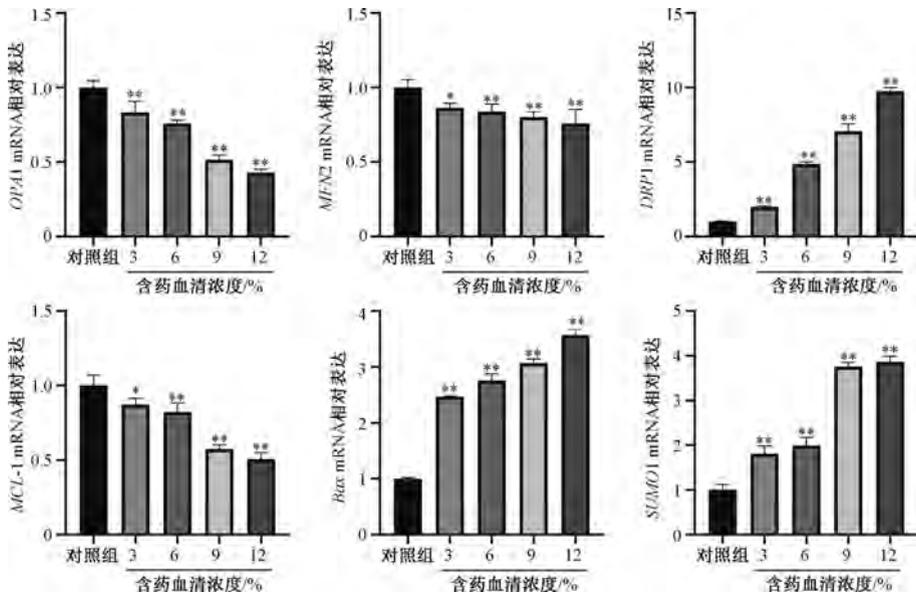
3.4 补肾活血通络方对 RPMI-8226 细胞 *OPA1*、*MFN2*、*MCL-1*、*DRP1*、*Bax*、*SUMO1* mRNA 表达的影响 与对照组比较，各浓度补肾活血通络方含药血清组细胞 *OPA1*、*MFN2*、*MCL-1* mRNA 表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，*DRP1*、*Bax*、*SUMO1* mRNA 表达升高 ($P < 0.01$)，见图 5。

3.5 补肾活血通络方对 RPMI-8226 细胞 *OPA1*、*MFN2*、*MCL-1*、*DRP1*、*Bax*、*SUMO1* 蛋白表达的影响 与对照组比较，各浓度补肾活血通络方含药血清组细胞 *OPA1*、*MFN2*、*MCL-1* 蛋白表达降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，*DRP1*、*Bax*、*SUMO1* 蛋白表达升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，见图 6。



注：A 为对照组，B~E 分别为 3%、6%、9%、12% 含药血清组。红色箭头为线粒体融合，N 为细胞核，M 为线粒体，RER 为粗面内质网，Go 为高尔基体，LD 为脂滴，Nu 为核仁。

图 4 各组细胞结构与线粒体融合情况



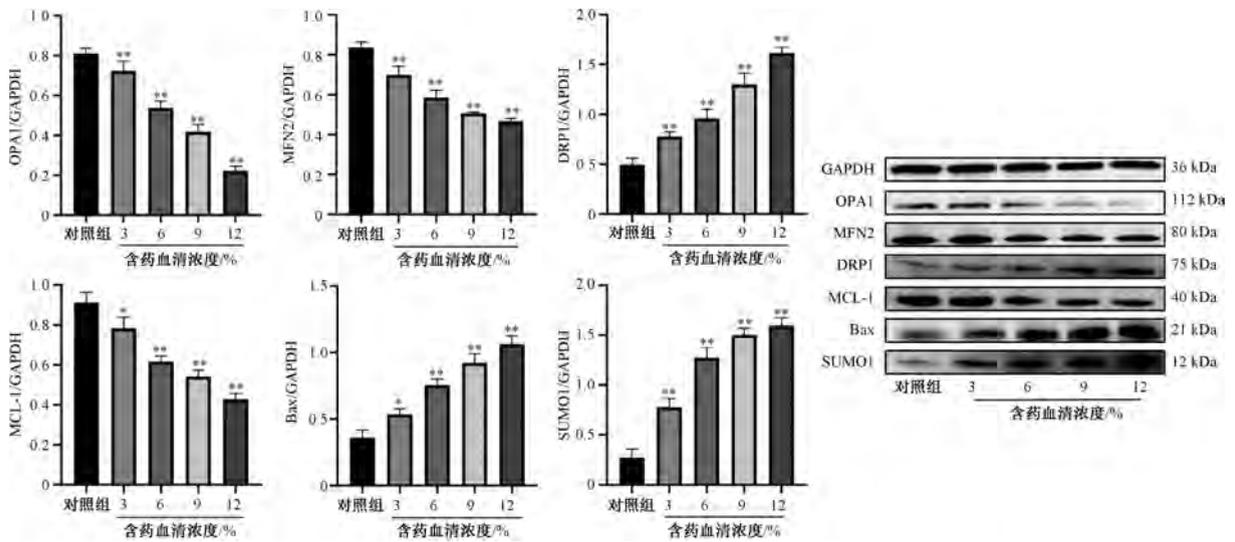
注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图 5 各组细胞 *OPA1*、*MFN2*、*MCL-1*、*DRP1*、*Bax*、*SUMO1* mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

4 讨论

MM 是一种常见的血液肿瘤，目前仍不可治愈，且复发率较高^[14-15]。线粒体是重要的细胞器，其动力学的失常与癌症等多种疾病有关^[16]。研究表明，线粒体融合的中断与 MM 的不良预后相关^[17-18]。而 *DRP1* 表达的上调具有某种程度的抗 MM 作用^[19]，其与 *MFN2*、*OPA1* 均能参与凋亡

的调控^[20-22]。此外，*SUMO* 能够通过调节 *DRP1* 蛋白维持线粒体动力学平衡^[23]，且与 *MFN2*、*OPA1* 的功能存在联系^[24-25]。例如，*DRP1* 的 *SUMO* 化修饰的增多，能够促进线粒体分裂，诱导细胞凋亡^[26]，沉默调节蛋白 3 (*SIRT3*) - *SUMO1* 的去 *SUMO* 化能够促进线粒体的融合^[27]。此外，线粒体的 *SUMO* 化在细胞凋亡中发挥重要作用^[28]，*SUMO* 化



注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图6 各组细胞 OPA1、MFN2、MCL-1、DRP1、Bax、SUMO1 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

修饰能够直接或间接影响 Bax、MCL-1 等蛋白的表达^[29-30]。

MM 属于中医“虚劳”等范畴，病因多为肝肾亏损，生髓化血无源，加以外感痰湿之邪，致使肾虚血瘀，脉络不通，故证型多为肾虚血瘀络阻证，治以补肾活血通络法。补肾活血通络方中补骨脂补肾助阳，杜仲、续断补肝肾、强筋骨，黄精补肾益阴，四药共为君药，奏温肾阳、补肾阴之效；牛膝、山茱萸、桑寄生滋补肝肾、强筋健骨，莪术破血行气，没药消肿散瘀，党参益气生津，三七祛瘀止痛、全蝎、蜈蚣通络止痛、攻毒散结，延胡索可活血行气止痛，以上诸药助君药补益肝肾、活血祛瘀之功，共为臣药；茯苓健脾利水，当归补血活血止痛，赤芍散瘀止痛，细辛祛风止痛，四药共为佐药，针对 MM 的肾虚血瘀络阻证型，诸药共奏补肾活血、通络止痛之效。

本研究发现，补肾活血通络方含药血清组细胞活力下降，凋亡率上升；细胞损伤程度增大，且随着含药血清浓度的增大而递增，而线粒体融合程度则相对减少，这表明补肾活血通络方含药血清能够抑制细胞增殖，诱导细胞凋亡，可能通过减少线粒体融合发挥作用。本研究还发现，补肾活血通络方含药血清组细胞 MFN2、OPA1、MCL-1 蛋白及 mRNA 表达降低，Bax、DRP1 蛋白及 mRNA 表达升高；此外，SUMO1 蛋白及 mRNA 表达的增加提示其可能通过干预分裂及融合相关蛋白的修饰发挥作用。

综上所述，补肾活血通络方含药血清能够抑制多发性骨髓瘤 RPMI-8226 细胞增殖并诱导其凋亡，这可能与促进线粒体分裂，减少融合有关。在此过程中，SUMO1 可能对线粒体融合分裂具有干预作用，但其具体机制仍尚未明确，后续可以通过免疫共沉淀等手段进行验证。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：诚挚地感谢山东中医药大学马国栋，山东中医药大学附属医院郑伟、王敬毅在实验材料协助、实验数据收集及文章修改方面给予的帮助。

参考文献：

- [1] Burger K L, Fernandez M R, Meads M B, et al. CK1δ and CK1ε signaling sustains mitochondrial metabolism and cell survival in multiple myeloma[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(23): 3901-3919.
- [2] 李祚涛, 李海亮, 严志民, 等. 化癥解毒汤抑制多发性骨髓瘤恶性生物学特性的作用机制[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(5): 1438-1443.
- [3] 姚翔娟, 陆智祥, 饶建华, 等. 伊沙佐米联合沙利度胺和地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性评价[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(5): 1450-1454.
- [4] 刘文慧, 吴涛. 单细胞转录组测序在多发性骨髓瘤诊治和预后中的意义[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(8): 1554-1558.
- [5] Cui Y, Wang F, Fang B. Mitochondrial dysfunction and drug targets in multiple myeloma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(10): 8007-8016.
- [6] Khatun J, Gelles J D, Chipuk J E. Dynamic death decisions: how mitochondrial dynamics shape cellular commitment to apoptosis and ferroptosis[J]. *Dev Cell*, 2024, 59(19): 2549-2565.
- [7] Zhang Z, Zhou F, Lu M, et al. WTAP-mediated m⁶A modification of TRIM22 promotes diabetic nephropathy by inducing mitochondrial dysfunction via ubiquitination of OPA1[J]. *Redox Rep*, 2024, 29(1): 2404794.
- [8] 魏文健, 崔思远, 司雨平, 等. 升麻鳖甲汤调控线粒体融合相关蛋白 Mfn2、Opa1 促进急性白血病细胞凋亡作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(8): 3943-3948.
- [9] 王记委, 李雁冰, 郭敏芳, 等. 枸杞多糖调节线粒体动力学改善过氧化氢诱导 SH-SY5Y 细胞的凋亡[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(13): 2736-2743.
- [10] 葛腾, 齐鸿飞, 姚彬, 等. 中医药靶向调控线粒体质量控制系统治疗心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. *中草药*,

- 2024, 55(15): 5331-5341.
- [11] Heynen G J J E, Baumgartner F, Heider M, *et al.* SUMOylation inhibition overcomes proteasome inhibitor resistance in multiple myeloma[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(4): 469-481.
- [12] Driscoll J J, Pelluru D, Lefkimiatis K, *et al.* The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome[J]. *Blood*, 2010, 115(14): 2827-2834.
- [13] 崔思远, 杨真, 崔兴, 等. 补肾活血通络方联合改良PD方案诱导治疗初治多发性骨髓瘤疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(5): 987-990.
- [14] Zhou D, Wang Y, Chen C, *et al.* Targeting GPRC5D for multiple myeloma therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 88.
- [15] 王丽发, 朱熙君. 血清铁蛋白、叶酸、维生素B12在硼替佐米联合化疗治疗多发性骨髓瘤中的价值研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2024, 32(5): 1427-1431.
- [16] Adebayo M, Singh S, Singh A P, *et al.* Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21620.
- [17] Youle R J, van der Bliek A M. Mitochondrial fission, fusion, and stress[J]. *Science*, 2012, 337(6098): 1062-1065.
- [18] Karnan S, Hanamura I, Ota A, *et al.* ARK5 enhances cell survival associated with mitochondrial morphological dynamics from fusion to fission in human multiple myeloma cells[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 56.
- [19] Zhang H, Wang H, Hu Y, *et al.* Targeting PARP14 with lomitapide suppresses drug resistance through the activation of DRP1-induced mitophagy in multiple myeloma[J]. *Cancer Lett*, 2024, 588: 216802.
- [20] Jenner A, Peña-Blanco A, Salvador-Gallego R, *et al.* DRP1 interacts directly with Bax to induce its activation and apoptosis[J]. *EMBO J*, 2022, 41(8): e108587.
- [21] Yang J F, Xing X, Luo L, *et al.* Mitochondria-ER contact mediated by MFN2-SERCA2 interaction supports CD8⁺ T cell metabolic fitness and function in tumors[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(87): eabq2424.
- [22] Noone J, O'Gorman D J, Kenny H C. OPA1 regulation of mitochondrial dynamics in skeletal and cardiac muscle[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(10): 710-721.
- [23] 张帅, 刘森. 小分子泛素相关修饰物蛋白修饰对于发动蛋白相关蛋白1维持线粒体动力学平衡的影响[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(8): 1848-1859.
- [24] Kim C, Juncker M, Reed R, *et al.* SUMOylation of mitofusins: a potential mechanism for perinuclear mitochondrial congression in cells treated with mitochondrial stressors[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(6): 166104.
- [25] Wang T, Cao Y, Zheng Q, *et al.* SENP1-Sirt3 signaling controls mitochondrial protein acetylation and metabolism[J]. *Mol Cell*, 2019, 75(4): 823-834. e5.
- [26] 陈祥宇, 阳晶晶, 梅志刚, 等. 中医药靶向调节线粒体动力学及相关蛋白SUMO化修饰防治脑缺血/再灌注损伤的研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(16): 5205-5214.
- [27] He J L, Xun S G, Zhou W, *et al.* Glucose limitation activates AMPK coupled SENP1-Sirt3 signalling in mitochondria for T cell memory development[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4371.
- [28] Prudent J, Zunino R, Sugiura A, *et al.* MAPL SUMOylation of Drp1 stabilizes an ER/mitochondrial platform required for cell death[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(6): 941-955.
- [29] Peugeot S, Bonacci T, Soubeyran P, *et al.* Oxidative stress-induced p53 activity is enhanced by a redox-sensitive TP53INP1 SUMOylation[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(7): 1107-1118.
- [30] Li S, Wang J, Hu G, *et al.* SUMOylation of MCL1 protein enhances its stability by regulating the ubiquitin-proteasome pathway[J]. *Cell Signal*, 2020, 73: 109686.