

线粒体转移/移植的途径及治疗潜力的研究进展

吴翔昊¹, 杨 生^{1,2,3*}

¹重庆医科大学口腔医学院, 重庆

²口腔疾病研究重庆市重点实验室, 重庆

³重庆市高等教育口腔生物医学工程重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月8日

摘 要

线粒体作为细胞的代谢中心是维持细胞正常生命活动的重要细胞器, 其功能状态的异常被认为是引起人类一系列疾病的重要原因。最近研究表明, 线粒体可以在不同细胞之间进行水平的转移, 发挥改变受体代谢状态, 线粒体质量控制, 免疫调节等作用, 进而影响疾病的发生与发展。因此干预线粒体的转移是治疗线粒体相关疾病的新靶点。本综述概述了线粒体转移的机制和功能, 重点聚集该领域的最新进展以及治疗人类疾病的潜力和方法。

关键词

线粒体移植, 线粒体, 线粒体治疗

Advancements in Pathways and Therapeutic Potential of Mitochondrial Transfer/Transplantation

Xianghao Wu¹, Sheng Yang^{1,2,3*}

¹School of Stomatology, Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing

³Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical Engineering of Higher Education, Chongqing

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 8th, 2025

Abstract

Mitochondria, as the metabolic hub of cells, are crucial organelles for maintaining normal cellular

*通讯作者。

文章引用: 吴翔昊, 杨生. 线粒体转移/移植的途径及治疗潜力的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 702-710.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.42233

life activities. Dysfunctional mitochondrial states are recognized as a critical factor contributing to a spectrum of human diseases. Recent studies have revealed that mitochondria can undergo horizontal transfer between cells, exerting profound effects on recipient cells by altering metabolic states, mediating mitochondrial quality control, regulating immune responses, and thereby influencing disease pathogenesis and progression. Consequently, targeting mitochondrial transfer has emerged as a novel therapeutic strategy for mitochondria-related disorders. This review summarizes the mechanisms and functions of mitochondrial transfer, with a focus on the latest advancements in this field, as well as its therapeutic potential and methodologies for treating human diseases.

Keywords

Mitochondrial Transplantation, Mitochondria, Mitochondrial Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

线粒体是几乎所有真核细胞细胞代谢所必需的多功能细胞器, 不仅参与能量代谢过程, 在细胞信号传导、细胞色素 c 介导的凋亡调控、钙离子稳态、细胞增殖[1]等方面也发挥重要作用。这些细胞器是半自主的、半自我复制的, 具有高度的动态性, 不断改变其形态、细胞位置和分布以应对细胞压力[2]。大量研究表明线粒体功能障碍是包括阿尔茨海默病, 神经退行性疾病以及慢性炎症疾病等疾病的重要病理机制[3]。因此, 恢复线粒体功能可能是治疗线粒体相关疾病的重要手段。

长期以来, 人们普遍认为垂直遗传是线粒体在细胞间传递的唯一方式, 即在细胞分裂过程中由亲代细胞将线粒体传递给子细胞[4]。近几十年的研究发现, 线粒体还能在同种细胞间及不同细胞类型之间进行传递, 并非通过垂直遗传, 称为水平或细胞间线粒体转移[1] (后文简称线粒体转移)。线粒体转移是一种新颖的细胞间通讯的机制, 引起了生物学家和医学研究人员的极大关注和兴趣。线粒体转移的开创性研究可以追溯到 1969 年, 研究者在卵母细胞之间观察到细胞间的连接通道, 还在通道中发现了线粒体, 表明细胞间存在活跃的细胞器运输和交换[5]。大量研究证据表明, 细胞间线粒体转移通常由受体细胞的多种细胞内和细胞外事件触发, 例如缺氧、氧化应激和炎症等, 发出“找我”或“救我”信号, 从而招募合适的供体细胞向受体细胞转移线粒体。线粒体转移在体内多种组织中通过多种转移机制发生, 并且该过程参与正常的生理过程和疾病发病机制。细胞间线粒体运输也激发了利用线粒体移植治疗人类疾病的干预措施。本综述中, 描述了线粒体转移的主要途径、机制及其生物学功能, 还特别讨论了以线粒体转移为生物学基础的线粒体移植技术的最新研究进展及治疗人类疾病的潜力, 以期在未来线粒体功能障碍相关疾病的治疗提供新的思路。

2. 线粒体转移的主要途径及机制

线粒体在细胞间的转移途径可大致分为三类: (1) 最广泛报道的途径是一种依赖细胞接触的过程, 涉及形成瞬时细胞连接, 包括隧道纳米管和间隙连接通道, 线粒体可以通过这些连接从一个细胞转移到另一个细胞; (2) 线粒体被包裹在细胞外囊泡中, 并被递送到受体细胞; (3) 细胞释放游离线粒体, 供受体细胞捕获。不同的转移模式可能与细胞类型和细胞状态有关。

2.1. 瞬时细胞连接

2.1.1. 隧道纳米管(Tunneling Nanotubes, TNTs)

TNTs 是一种直径约 50~1500 nm, 由细胞膜、肌动蛋白、肌球蛋白和微管组成的瞬时细胞连接[6]。2004 年在人、鼠肾细胞共培养中首次发现, 目前 TNTs 被认为是线粒体细胞间转移的主要方式。TNTs 的形成是一个复杂的多步骤过程, 缺氧、氧化应激、DNA 损伤、代谢紊乱及钙离子信号等均参与 TNTs 的形成过程。TNTs 的形成依赖于生长相关蛋白 43(GAP43), 可能也依赖于连接蛋白 43(Cx43)。TNTs 的形成主要依赖于 F-肌动蛋白的聚合和重组; 在较长距离的细胞间连接中微管也参与 TNTs 的形成和稳定; 细胞膜通过局部重塑形成细长的膜突起, 这些突起延伸并最终与目标细胞的膜融合, 形成 TNTs [7]。在形成机制上 p53 激活被报道为响应细胞应激的重要 TNT 启动因子。在应激状态下, p53 的激活导致 TNF- α ip2 过表达, 通过与 RalA 和胞外囊复合体相互作用促进细胞膜肌动蛋白聚合和 TNT 的形成。线粒体在 TNTs 的细胞间运动需要被称为 Miro1/2 的传输载体, 是位于线粒体外膜中的钙敏感 Rho-GTPase, 作为衔接蛋白, 帮助线粒体与微管马达蛋白耦合以促进和调节线粒体沿微管的运动, 实现将线粒体转移到受体细胞的细胞质[8]。

目前已在免疫细胞、心肌细胞、神经细胞和肿瘤细胞等中观察到 TNTs。表明这些结构可能是哺乳动物细胞之间的一种常见细胞间通讯方式。例如在阿尔茨海默病中, 小胶质细胞会通过 TNTs 将线粒体转移给具有 α -Syn 蛋白聚集的神经元细胞[9]。这可能是机体自身的潜在防御机制。在多发性骨髓瘤中, 肿瘤细胞从周围组织细胞中通过 TNTs 攫取线粒体以供自身的代谢需要并促进癌症扩散转移[10]。当这种线粒体的转移被抑制时, 肿瘤的转移速率也随之下降。研究人员还通过荧光标记的方法证明了骨髓间充质细胞也可以通过与肺上皮之间形成 TNTs 并输出给后者健康线粒体[11]。

2.1.2. 间隙连接通道(Gap Junctional Channels, GJCs)

由 Cx43 介导的 GJCs 是由相邻细胞各自的半通道(HCs)对接形成的两个相邻细胞之间最直接的物质交换通道。在 2012 年, 研究人员第一次发现了骨髓间充质干细胞通过依赖 Cx43 的肺泡附着和线粒体转移来恢复肺泡生物功能, 从而预防急性肺损伤[12]。研究人员还发现在治疗骨关节炎中过表达 Cx43 蛋白可以增强间充质细胞向软骨细胞的线粒体转移, 而敲低 Cx43 蛋白会抑制线粒体转移[13]。

另一种可能性是 GJCs 辅助 TNT 介导的线粒体转移。Cx43 介导的紧密连接可能会促进 TNTs 的产生。研究人员发现了 CX43 对线粒体转移的积极影响, 当 CX43 在 iPSC-MSC 中过度表达时, 它能有效促进隧道纳米管(TNTs)的形成, 促进线粒体转移从而减轻哮喘炎症[14]。

2.2. 细胞外囊泡(Extracellular Vesicles, EVs)

细胞外囊泡(EV)是从细胞质膜脱落的具有脂质双层结构的囊泡。根据直径可分为外泌体(30~200 nm)、微囊泡(100 nm~1000 nm)和凋亡体(>1000 nm)。EVs 介导的线粒体转移已经在生理、病理状态下多种组织中被发现。如急性呼吸窘迫综合征环境中, 间充质干细胞通过 EVs 介导的线粒体转移促进了巨噬细胞抗炎表型分化, 从而减少肺的损伤[15]。人脑内皮细胞通过细胞外囊泡转移线粒体恢复了线粒体的功能。细胞外囊泡包裹的大多数是受损线粒体。在棕色脂肪组织中, 产热应激的棕色脂肪细胞会积累受损的线粒体成分, 然后释放至细胞外囊泡, 从而控制线粒体完整性[16]。这一过程受 PINK1 依赖的形式调控。心肌细胞也可以在细胞外囊泡中输出受损的线粒体。Rab7 是小 GTP 酶的一种, 具有 GTP 结合和水解活性它是决定这些细胞外囊泡是否从细胞中释放。具有活性的小 GTP 酶 Rab7 通常与晚期内吞体和溶酶体相关, 并调节这些细胞器的动态过程, 可以使线粒体在溶酶体内降解, 而失活的小 GTP 酶 Rab7 可以指示线粒体从细胞外囊泡中释放[17]。但最近有研究证明, 在一些情况下 1 μ m 的细胞外囊泡也可以传递完整

的线粒体, 如血小板可以通过 EVs 释放完整的线粒体, 神经干细胞也在细胞外囊泡中释放完整的功能性线粒体整合到巨噬细胞中[18]。

2.3. 游离线粒体转移(Free Mitochondria Transfer)

从细胞中释放出来但没有被额外的膜结构(如细胞外囊泡)包裹的线粒体, 称为游离线粒体。最早发现这种现象最早由 Clark 和 Shay 发现[19], 他们将具有氯霉素和肽抑制素耐性的哺乳动物中分离提纯线粒体并与氯霉素和肽抑制素敏感的哺乳动物细胞共培养, 从而使得其获得抗氯霉素和肽抑制素能力。线粒体自发转移不是在每个细胞或者组织中都有很强的转移能力。因此, 目前的治疗通常依赖于分离的线粒体进行移植。最近的证据表明, 将外源性的游离线粒体移植到受伤大鼠脊髓中可以维持正常生物能量[20]。外源性的游离线粒体移植到肝脏中可以促进肝组织再生[21]。细胞通过依赖线粒体分裂蛋白(如 DRP1 和 FIS1)的机制释放游离线粒体, 然而, 这些线粒体如何被释放到细胞外的具体过程仍需深入研究。一种可能的机制是, 线粒体首先被包裹在囊泡中, 随后囊泡与细胞膜融合, 从而将线粒体释放到细胞外。受体细胞则通过依赖硫酸乙酰肝素(HS)的过程捕获这些游离线粒体, 有学者推测这一过程可能涉及巨胞饮作用。然而, 线粒体被受体细胞捕获后的命运尚未完全阐明。

2.4. 其他线粒体转移途径

此外, 线粒体也可以通过非经典方式转移, 例如通过细胞融合、突触小体和树突网络。

3. 线粒体转移的作用

作为一种重要的细胞间通讯方式, 线粒体转移在维持细胞能量稳态、组织修复、免疫调节、疾病调控和抗衰老等方面具有重要功能。这一过程不仅支持细胞存活和组织再生, 还在多种疾病的发生和发展中扮演关键角色, 为疾病治疗提供了新的潜在靶点。

3.1. 改变受体细胞代谢

受体细胞可以通过摄取外源性线粒体来应对自身能量代谢的需求。这种现象的直接证据是一项关于 ρ^0 细胞的研究[22]。 ρ^0 细胞由于缺乏功能性线粒体 DNA, 无法进行氧化磷酸化, 当 ρ^0 细胞与体外共培养的其他细胞或纯化线粒体接触时, 可以从中获得线粒体, 进而恢复其 ATP 生成能力并重新获得细胞分裂的功能。有趣的是, 研究表明, 外源性线粒体在体外或体内对野生型或健康巨噬细胞的线粒体代谢并未产生显著影响。这一现象提示, 外源性线粒体的摄取和利用可能是一种应激机制, 只有在细胞内部能量供应不足或代谢压力过大时才会被激活。

3.2. 线粒体质量控制

供体细胞可以通过转移功能异常的线粒体, 促进其被受体细胞清除, 维持细胞健康。表明排出受损的线粒体可能是当细胞无法通过线粒体自噬成功回收受损的线粒体时, 防止受损线粒体积累的一种补偿机制[23]。受损线粒体释放的 ROS 和细胞色素 C 均可促进线粒体转移。间充质干细胞(MSCs)在应对氧化应激时, 通过将受损的线粒体包裹在囊泡中进行转运。这些囊泡随后被巨噬细胞识别并吞噬, 从而实现线粒体的回收和再利用, 进而提升细胞的能量代谢效率[24], 因此线粒体移植是线粒体质量控制的重要机制之一。

3.3. 免疫调控

线粒体转移可以调节免疫细胞(如巨噬细胞、T 细胞等)的代谢状态和功能, 影响炎症反应和免疫应答。

如巨噬细胞可以通过摄取外源性的线粒体提高其吞噬能力, 将骨髓间充质干细胞转移到 T 细胞可以促进其增殖[25]。线粒体转移所产生的免疫效应具有促炎和抗炎双重作用。线粒体的内共生学说表明线粒体可能保留了促炎的作用。血小板衍生的线粒体转移到中性粒细胞会引发促炎过程, 从而促进伤口中异物的清除。反之, 线粒体转移可以减少急性肺损伤的上皮细胞的炎症, 线粒体的同种异体转移可以增强 NK 细胞的自然杀伤能力, 提高抗肿瘤的能力[26]。我们需要更多的研究来探明线粒体转移所带来的双重效应的机制。

3.4. 重塑肿瘤微环境

线粒体转移在肿瘤微环境中常见, 可能促进肿瘤细胞存活、侵袭和耐药性, 但也可能被用于增强抗肿瘤免疫反应。癌细胞可以与正常细胞之间形成连接去攫取邻近正常细胞的能量。如耐药性卵巢癌细胞与良性卵巢上皮细胞之间可以观察到 TNTs 的形成, 乳腺癌细胞可以从巨噬细胞获得线粒体以促进细胞增殖, 还有报道称肿瘤可以通过摄取 T 细胞中的线粒体发挥免疫逃避的作用[27]。线粒体转移在肿瘤发展中的作用是复杂的, 肿瘤利用外源性线粒体的机制尚不清楚, 但可能与活性氧的产生有关。

在高度恶性的肿瘤(如三阴性乳腺癌、胰腺癌)中, 转移的线粒体可能携带致癌突变 DNA 或代谢酶(如 IDH1), 通过水平转移增强受体细胞的增殖能力。而在免疫原性较强的肿瘤(如黑色素瘤)中, 线粒体释放的 DAMPs (如 ATP、线粒体 DNA)可激活树突状细胞或自然杀伤细胞, 触发抗肿瘤免疫。我们可以通过抑制隧道纳米管形成来阻断促癌型线粒体转移, 或将工程化线粒体定向传递, 增强抑癌型线粒体转移。

除此之外, 线粒体转移还具有促进组织愈合, 抗衰老[28]等作用。

4. 线粒体转移/移植的治疗潜力

线粒体转移是一个大量存在于各种细胞组织中的细胞通讯方式, 根据对生理和病理环境中细胞间线粒体转移的研究, 线粒体转移在维持机体稳态和调节病理过程方面具有巨大潜力。因此, 通过药物或其他手段增强或抑制细胞间线粒体转移, 可以作为一种治疗策略。另外, 线粒体的共内生理理论和细胞间线粒体转移现象表明它们在受体细胞中具备生存能力。研究人员提出了一个大胆的想法, 即直接将健康线粒体移植到病灶中, 而不是使用药物或整个细胞, 以探索外源线粒体的治疗效果。接下来针对干预细胞间自发的线粒体转移或人工获取外源健康线粒体再转移到受损细胞中的研究进展进行讨论。

4.1. 干预细胞间线粒体转移

通过药物或其他手段增强或抑制细胞间线粒体转移, 可以作为一种治疗策略。褪黑素重塑线粒体网通过隧道纳米管(TNTs)促进细胞间的线粒体转移[29], mTOR/CDC42 信号通路控制纳米管的形成, 该过程可被褪黑素激活。高压氧治疗促进星形胶质细胞向神经元细胞的线粒体转移, 从而治疗中风[30]。使用 CD38 抑制剂可以阻止细胞外的转移, 恶化了神经系统的预后[31]。但使用药物或者其他手段存在生物毒性作用, 同时线粒体转移效果不能得到保证。

4.2. 线粒体移植

4.2.1. 单纯线粒体移植

人工线粒体转移最早是将提纯的线粒体与受体细胞共孵育实现线粒体之间的转移。这种体外通过共孵育实现线粒体转移的方法一直延续至今, 科研人员从干细胞将线粒体与 CD3+共培养可以促进其呼吸功能恢复, 研究发现将成血管细胞来源的线粒体移植到脑内皮细胞可以提高线粒体蛋白、mtDNA 拷贝数和细胞内 ATP 水平, 内皮紧密连接的恢复[32]。也有研究报道通过简单地将线粒体和细胞悬液在低温下离心的方式也可将线粒体转移到细胞中, 该方法复制了 MitoCeption [33]的关键步骤, 即离心和热休克,

而不需要进行额外的线粒体共孵育。

体内人工转移线粒体的方法通常为原位注射或血管内注射。科研人员将线粒体局部注射在皮肤上可以促进烧死后的皮肤愈合[34]。研究人员还将兔健康组织分离出的健康自体线粒体直接注射到心脏缺血区,可以减少心肌坏死的面积[35]。但受损区域原位注射线粒体可能会对局部组织造成额外的损伤,在病理环境中难以维持供体线粒体活性也是限制该技术发展的关键因素。大量研究表明,人类外周血中存在完整且功能正常的线粒体,也存在多种线粒体成分,包括无细胞循环 mtDNA、线粒体来源的囊泡和线粒体来源的肽等,表明线粒体可通过循环对远端细胞发挥信号调节作用。研究报道显示外源性线粒体通过小鼠尾静脉注射可以恢复肌肉功能。将小鼠肝脏线粒体通过静脉注射可以改善化疗后早发性卵巢功能不全模型小鼠[36]。虽然血管内注射线粒体可能是实现线粒体有效转移极具前景的方式,我们需要进一步了解在血液中的线粒体以及线粒体成分的生物学作用,并充分考虑线粒体在血液中的稳定性和去向。此外,血管内注射线粒体缺乏靶向性也影响线粒体向受损区域的转移效率。

因此,如何实现外源性线粒体活性的长时间保持、开发靶向线粒体递送体系提高转移效率以及如何突破移植方法侵入性的限制,是目前线粒体移植相关研究迫切需要解决的问题

4.2.2. 生物材料辅助线粒体转移

生物材料具有生物相容性好、表面可功能化修饰、机械性能可控以及稳定性好等性能,利用生物材料作为载体可保护线粒体在移植过程中免受损伤,也可通过功能化修饰,实现线粒体定向输送至特定细胞或组织,还可提高生物相容性,帮助移植的线粒体更好地与宿主细胞融合。因此,如何设计和优化生物材料辅助线粒体移植是目前的研究重点和热点。

(1) 利用生物材料作为载体保证线粒体活性。脂质体是由磷脂等类脂质合成的人工膜。脂质体最近也被用于运载游离线粒体,脂质体可以提高线粒体在体外的存活时间[37],同时提高线粒体被内化的效率。线粒体可以被包封在由甲基丙烯酸酯(MA)改性明胶(GelMA)的光交联的明胶基水凝胶中为人工细胞提供 ATP [38]。相对于游离的线粒体,经过包封后可以少量增加 ATP 的产生量。同时使用葡聚糖外壳包被线粒体可以保护线粒体呼吸功能,在休眠状态下使用葡聚糖外壳减少线粒体的氧泄露率,进而维护了线粒体结构的完整。

(2) 生物材料的功能化修饰实现线粒体的靶向运输。线粒体定位到损伤部位被认为是线粒体有效递送和摄取的重要障碍。增强线粒体的靶向力,提高转移效率也是研究重点。目前靶向医学通常有受体-配体结合、修饰靶向分子或肽段等方式。最早科研人员将游离线粒体与穿膜肽 PEP-1 连接在一起提高其转移能力[39],及用热凝胶包裹线粒体希望提高其特异性[40]。CAQK 是一种可有效靶向脊髓损伤后损伤区域蛋白聚糖化化合物的多肽,研究者开发了一种 CAQK 多肽序列修饰的线粒体复合物(Mito-Tpp-CAQK),优化了线粒体对急性脊髓损伤区域的靶向亲和力,体内外数据表明 Mito-Tpp-CAQK 主要被巨噬细胞摄取,显著增强了巨噬细胞对髓鞘碎片的吞噬作用,改善了线粒体功能障碍并减轻了促炎反应,最后促进了脊髓损伤小鼠的组织再生和功能恢复[25]。科研团队设计了线粒体-TPP-PEP 复合体来治疗心肌缺血再灌注损伤[41]。这种复合体利用了 TPP (三苯基膦),一种线粒体靶向分子捕获线粒体,然后使用心肌细胞靶向肽 PEP 靶向缺血再灌注损伤部位,促进心肌损伤的修复。并且 TPP 与 PEP 均不会进入细胞,具有良好的生物安全性。

(3) 生物材料改变线粒体移植的给药途径。近年,研究者们还创新性地开发了一种通过口服途径移植线粒体的非侵入性方法[42]。在该研究中,人类脐带间充质干细胞(huMSCs)被用于分离线粒体,然后使用心肌细胞膜(CM)包裹纳米马达化线粒体,最后封装入具有 pH 响应的肠溶胶囊中以生成 CM/NM/Mito@Cap,通过口服途径实现线粒体移植用于治疗缺血性心脏病(IHC)。CM/NM/Mito@Cap 可以胃酸存在下保持完

整并在肠道中溶解, 并由胶囊中的动力模块提供突破肠道黏液屏障的动力, 不仅有效地维持了输送过程中线粒体的活性, 还能通过趋向高水平 iNOS/ROS 表达的趋化性实现 IHD 病变部位的靶向。研究结果显示心脏靶向效率可以从 1% (未改造的线粒体) 提高到 7.9% (CM/NM/Mito@Cap), 口服 CM/NM/Mito 的心脏传递效率可达静脉注射的 35.5%, 而无趋化能力的 CM/Mito 心脏传递效率仅为 1.7%。这种非侵入性的线粒体移植策略为慢性 IHD 提供了一种方便、非侵入性的全新心脏保护策略, 对于其他线粒体相关疾病的普适性疗法设计也具有重要的启发意义。但在不同的疾病场景下使用不同的方法目前还依然困难, 主要原因在于我们对不同细胞或疾病环境中的转移机制不明确。所以搞清楚其转移具体机制有利于我们设计生物材料运载线粒体。

5. 展望

目前线粒体细胞间转移研究领域仍有诸多需要解决的问题。比如, 我们对不同细胞间线粒体转移轴背后的分子机制仍然知之甚少。以及是什么分子机制决定了细胞接受或者排出线粒体。受体细胞接受外源性线粒体后所造成的影响通常会导致其生物发生改变, 进而改变细胞呼吸方式。但目前仍无法确定这种细胞代谢现象是否与线粒体转移之间存在必然的因果关系。这些问题的答案可能会随着环境及细胞类型的改变而改变。随着科学的发展, 新技术的不断涌现让我们可以更好地追踪转移的线粒体, 发现线粒体移植产生的生物效能等。这些令人鼓舞的结果可能将推动以线粒体移植为代表的细胞器移植成为现代医学的真正跳板。但目前还需要更多的研究才能使之实现。

参考文献

- [1] Spees, J.L., Olson, S.D., Whitney, M.J. and Prockop, D.J. (2006) Mitochondrial Transfer between Cells Can Rescue Aerobic Respiration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **103**, 1283-1288. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510511103>
- [2] Quintana-Cabrera, R. and Scorrano, L. (2023) Determinants and Outcomes of Mitochondrial Dynamics. *Molecular Cell*, **83**, 857-876. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.02.012>
- [3] Gorman, G.S., Chinnery, P.F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., et al. (2016) Mitochondrial Diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80>
- [4] Mishra, P. and Chan, D.C. (2014) Mitochondrial Dynamics and Inheritance during Cell Division, Development and Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 634-646. <https://doi.org/10.1038/nrm3877>
- [5] Ruby, J.R., Dyer, R.F. and Skalko, R.G. (1969) The Occurrence of Intercellular Bridges during Oogenesis in the Mouse. *Journal of Morphology*, **127**, 307-339. <https://doi.org/10.1002/jmor.1051270304>
- [6] Austefjord, M.W., Gerdes, H. and Wang, X. (2014) Tunneling Nanotubes: Diversity in Morphology and Structure. *Communicative & Integrative Biology*, **7**, e27934. <https://doi.org/10.4161/cib.27934>
- [7] Liu, Y., Fu, T., Li, G., Li, B., Luo, G., Li, N., et al. (2023) Mitochondrial Transfer between Cell Crosstalk—An Emerging Role in Mitochondrial Quality Control. *Ageing Research Reviews*, **91**, Article 102038. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102038>
- [8] Babenko, V., Silachev, D., Popkov, V., Zorova, L., Pevzner, I., Plotnikov, E., et al. (2018) Miro1 Enhances Mitochondria Transfer from Multipotent Mesenchymal Stem Cells (MMSC) to Neural Cells and Improves the Efficacy of Cell Recovery. *Molecules*, **23**, Article 687. <https://doi.org/10.3390/molecules23030687>
- [9] Chakraborty, R., Nonaka, T., Hasegawa, M. and Zurzolo, C. (2023) Tunneling Nanotubes between Neuronal and Microglial Cells Allow Bi-Directional Transfer of α -Synuclein and Mitochondria. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 329. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05835-8>
- [10] Marlein, C.R., Piddock, R.E., Mistry, J.J., Zaitseva, L., Hellmich, C., Horton, R.H., et al. (2019) CD38-Driven Mitochondrial Trafficking Promotes Bioenergetic Plasticity in Multiple Myeloma. *Cancer Research*, **79**, 2285-2297. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0773>
- [11] Sinclair, K.A., Yerkovich, S.T., Hopkins, P.M. and Chambers, D.C. (2016) Characterization of Intercellular Communication and Mitochondrial Donation by Mesenchymal Stromal Cells Derived from the Human Lung. *Stem Cell Research*

- & Therapy, 7, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0354-8>
- [12] Islam, M.N., Das, S.R., Emin, M.T., Wei, M., Sun, L., Westphalen, K., *et al.* (2012) Mitochondrial Transfer from Bone-Marrow-Derived Stromal Cells to Pulmonary Alveoli Protects against Acute Lung Injury. *Nature Medicine*, **18**, 759-765. <https://doi.org/10.1038/nm.2736>
 - [13] Irwin, R.M., Thomas, M.A., Fahey, M.J., Mayán, M.D., Smyth, J.W. and Delco, M.L. (2024) Connexin 43 Regulates Intercellular Mitochondrial Transfer from Human Mesenchymal Stromal Cells to Chondrocytes. *Stem Cell Research & Therapy*, **15**, Article No. 359. <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03932-9>
 - [14] Yao, Y., Fan, X., Jiang, D., Zhang, Y., Li, X., Xu, Z., *et al.* (2018) Connexin 43-Mediated Mitochondrial Transfer of iPSC-MSCs Alleviates Asthma Inflammation. *Stem Cell Reports*, **11**, 1120-1135.
 - [15] Morrison, T.J., Jackson, M.V., Cunningham, E.K., Kissenpfennig, A., McAuley, D.F., O’Kane, C.M., *et al.* (2017) Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle Mitochondrial Transfer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **196**, 1275-1286. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170oc>
 - [16] Suh, J., Kim, N., Shim, W., Lee, S., Kim, H., Moon, E., *et al.* (2023) Mitochondrial Fragmentation and Donut Formation Enhance Mitochondrial Secretion to Promote Osteogenesis. *Cell Metabolism*, **35**, 345-360.E7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.01.003>
 - [17] Liang, W., Sagar, S., Ravindran, R., Najor, R.H., Quiles, J.M., Chi, L., *et al.* (2023) Mitochondria Are Secreted in Extracellular Vesicles When Lysosomal Function Is Impaired. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5031. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40680-5>
 - [18] Boudreau, L.H., Duchez, A., Cloutier, N., Soulet, D., Martin, N., Bollinger, J., *et al.* (2014) Platelets Release Mitochondria Serving as Substrate for Bactericidal Group IIA-Secreted Phospholipase A₂ to Promote Inflammation. *Blood*, **124**, 2173-2183. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573543>
 - [19] Clark, M.A. and Shay, J.W. (1982) Mitochondrial Transformation of Mammalian Cells. *Nature*, **295**, 605-607. <https://doi.org/10.1038/295605a0>
 - [20] Gollihue, J.L., Patel, S.P., Eldahan, K.C., Cox, D.H., Donahue, R.R., Taylor, B.K., *et al.* (2018) Effects of Mitochondrial Transplantation on Bioenergetics, Cellular Incorporation, and Functional Recovery after Spinal Cord Injury. *Journal of Neurotrauma*, **35**, 1800-1818. <https://doi.org/10.1089/neu.2017.5605>
 - [21] Lamanilao, G.G., Dogan, M., Patel, P.S., Azim, S., Patel, D.S., Bhattacharya, S.K., *et al.* (2023) Key Hepatoprotective Roles of Mitochondria in Liver Regeneration. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **324**, G207-G218. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00220.2022>
 - [22] Kim, M.J., Hwang, J.W., Yun, C., Lee, Y. and Choi, Y. (2018) Delivery of Exogenous Mitochondria via Centrifugation Enhances Cellular Metabolic Function. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 3330. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21539-y>
 - [23] Borcherdig, N. and Brestoff, J.R. (2023) The Power and Potential of Mitochondria Transfer. *Nature*, **623**, 283-291. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06537-z>
 - [24] Phinney, D.G., Di Giuseppe, M., Njah, J., Sala, E., Shiva, S., St Croix, C.M., *et al.* (2015) Mesenchymal Stem Cells Use Extracellular Vesicles to Outsource Mitophagy and Shuttle MicroRNAs. *Nature Communications*, **6**, Article No. 8472. <https://doi.org/10.1038/ncomms9472>
 - [25] Xu, J., Shi, C., Yuan, F., Ding, Y., Xie, Y., Liu, Y., *et al.* (2024) Targeted Transplantation of Engineered Mitochondrial Compound Promotes Functional Recovery after Spinal Cord Injury by Enhancing Macrophage Phagocytosis. *Bioactive Materials*, **32**, 427-444. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.10.016>
 - [26] Baldwin, J.G., Heuser-Loy, C., Saha, T., Schelker, R.C., Slavkovic-Lukic, D., Strieder, N., *et al.* (2024) Intercellular Nanotube-Mediated Mitochondrial Transfer Enhances T Cell Metabolic Fitness and Antitumor Efficacy. *Cell*, **187**, 6614-6630.E21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.08.029>
 - [27] Kim, S., Kim, M., Lim, M., Kim, J., Kim, H., Yun, C., *et al.* (2023) Enhancement of the Anticancer Ability of Natural Killer Cells through Allogeneic Mitochondrial Transfer. *Cancers*, **15**, Article 3225. <https://doi.org/10.3390/cancers15123225>
 - [28] Zhang, H., Yu, X., Ye, J., Li, H., Hu, J., Tan, Y., *et al.* (2023) Systematic Investigation of Mitochondrial Transfer between Cancer Cells and T Cells at Single-Cell Resolution. *Cancer Cell*, **41**, 1788-1802.E10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.09.003>
 - [29] Pandya, J.D., Valdez, M., Royland, J.E., MacPhail, R.C., Sullivan, P.G. and Kodavanti, P.R.S. (2020) Age- and Organ-Specific Differences in Mitochondrial Bioenergetics in Brown Norway Rats. *Journal of Aging Research*, **2020**, Article ID: 7232614. <https://doi.org/10.1155/2020/7232614>
 - [30] Nasoni, M.G., Carloni, S., Canonico, B., Burattini, S., Cesarini, E., Papa, S., *et al.* (2021) Melatonin Reshapes the Mitochondrial Network and Promotes Intercellular Mitochondrial Transfer via Tunneling Nanotubes after Ischemic-Like

- Injury in Hippocampal HT22 Cells. *Journal of Pineal Research*, **71**, e12747. <https://doi.org/10.1111/jpi.12747>
- [31] Borlongan, C., Gonzales-Portillo, B., Lippert, T., Nguyen, H. and Lee, J. (2019) Hyperbaric Oxygen Therapy: A New Look on Treating Stroke and Traumatic Brain Injury. *Brain Circulation*, **5**, 101-105. https://doi.org/10.4103/bc.bc_31_19
- [32] Hayakawa, K., Esposito, E., Wang, X., Terasaki, Y., Liu, Y., Xing, C., *et al.* (2016) Transfer of Mitochondria from Astrocytes to Neurons after Stroke. *Nature*, **535**, 551-555. <https://doi.org/10.1038/nature18928>
- [33] Nzigou Mombo, B., Gerbal-Chaloin, S., Bokus, A., Daujat-Chavanieu, M., Jorgensen, C., Hugnot, J., *et al.* (2017) Mitochondria: Transferring Isolated Human MSC Mitochondria to Glioblastoma Stem Cells. *Journal of Visualized Experiments*, No. 120, Article 55245. <https://doi.org/10.3791/55245>
- [34] 杨涵琳. 游离线粒体改善化疗后早发性卵巢功能不全模型小鼠的实验研究[D]: [博士学位论文]. 贵阳: 贵州医科大学, 2022.
- [35] Masuzawa, A., Black, K.M., Pacak, C.A., Ericsson, M., Barnett, R.J., Drumm, C., *et al.* (2013) Transplantation of Autologously Derived Mitochondria Protects the Heart from Ischemia-Reperfusion Injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **304**, H966-H982. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00883.2012>
- [36] 李震. 线粒体移植对小鼠皮肤烧伤的疗效和机制研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2024.
- [37] Kim, H., Cho, H.B., Lee, S., Park, J., Kim, H.J. and Park, K. (2023) Fusogenic Liposomes Encapsulating Mitochondria as a Promising Delivery System for Osteoarthritis Therapy. *Biomaterials*, **302**, Article 122350. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122350>
- [38] Westensee, I.N., Brodzkij, E., Qian, X., Marcelino, T.F., Lefkimmiatis, K. and Städler, B. (2021) Mitochondria Encapsulation in Hydrogel-Based Artificial Cells as ATP Producing Subunits. *Small*, **17**, Article ID: 2007959. <https://doi.org/10.1002/smll.202007959>
- [39] Yuan, Y., Yuan, L., Li, L., Liu, F., Liu, J., Chen, Y., *et al.* (2021) Mitochondrial Transfer from Mesenchymal Stem Cells to Macrophages Restricts Inflammation and Alleviates Kidney Injury in Diabetic Nephropathy Mice via PGC-1 α Activation. *Stem Cells*, **39**, 913-928. <https://doi.org/10.1002/stem.3375>
- [40] Patel, S.P., Michael, F.M., Arif Khan, M., Duggan, B., Wyse, S., Darby, D.R., *et al.* (2022) Erodible Thermogelling Hydrogels for Localized Mitochondrial Transplantation to the Spinal Cord. *Mitochondrion*, **64**, 145-155. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.04.002>
- [41] Sun, X., Chen, H., Gao, R., Qu, Y., Huang, Y., Zhang, N., *et al.* (2023) Intravenous Transplantation of an Ischemic-Specific Peptide-TPP-Mitochondrial Compound Alleviates Myocardial Ischemic Reperfusion Injury. *ACS Nano*, **17**, 896-909. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c05286>
- [42] Wu, Z., Chen, L., Guo, W., Wang, J., Ni, H., Liu, J., *et al.* (2024) Oral Mitochondrial Transplantation Using Nanomotors to Treat Ischaemic Heart Disease. *Nature Nanotechnology*, **19**, 1375-1385. <https://doi.org/10.1038/s41565-024-01681-7>