

细胞间线粒体转移治疗视网膜退行性疾病的研究进展

李 月¹, 李湘玉², 潘 微³

引用: 李月, 李湘玉, 潘微. 细胞间线粒体转移治疗视网膜退行性疾病的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(8): 1382-1387.

作者单位: (646000) 中国四川省泸州市, 西南医科大学附属医院¹ 眼科; ² 药学部; ³ 门诊部

作者简介: 李月, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 青光眼与视网膜疾病。

通讯作者: 潘微, 硕士研究生, 主管护师, 研究方向: 眼底病护理. 1320129125@qq.com

收稿日期: 2025-12-26 修回日期: 2026-06-25

摘要

视网膜退行性疾病(RDD)是导致全球视力损伤与失明的主要原因之一,其核心病理机制与线粒体功能障碍密切相关。线粒体作为细胞的能量代谢中心,其功能失调会导致细胞内活性氧过量累积、能量代谢失衡,进而引发视网膜色素上皮细胞、光感受器及视网膜神经节细胞的凋亡与变性。近年来,细胞间线粒体转移作为一种新兴的治疗策略,展现出通过补充健康线粒体以修复受损细胞能量代谢、减轻氧化应激和延缓疾病进展的巨大潜力。文章系统综述了线粒体功能障碍在不同 RDD(如年龄相关性黄斑变性、遗传性视网膜疾病、青光眼及糖尿病视网膜病变)中的具体作用机制,并探讨了 RDD 相关的线粒体移植的治疗策略、现有模型、局限性与发展方向,以推动这一前沿疗法最终应用于临床。

关键词: 视网膜退行性疾病; 线粒体功能障碍; 细胞间线粒体转移; 线粒体移植; 神经保护

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.8.13

Advances in intercellular mitochondrial transfer for the treatment of retinal degenerative diseases

Li Yue¹, Li Xiangyu², Pan Wei³

¹Department of Ophthalmology; ²Department of Pharmacy; ³Outpatient Department, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Pan Wei. Outpatient Department, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 1320129125@qq.com

Received: 2025-12-26 Accepted: 2026-06-25

Abstract

• Retinal degenerative diseases (RDDs) are one of the leading causes of vision impairment and blindness worldwide, whose core pathological mechanism is closely related to mitochondrial dysfunction. Mitochondria, as the

energy metabolism center of cells, their dysfunction can lead to excessive accumulation of intracellular reactive oxygen species, imbalance in energy metabolism, and subsequently trigger apoptosis and degeneration of retinal pigment epithelial cells, photoreceptors, and retinal ganglion cells. In recent years, intercellular mitochondrial transfer has emerged as a novel therapeutic strategy, demonstrating significant potential in repairing impaired cellular energy metabolism, alleviating oxidative stress, and delaying disease progression by supplementing healthy mitochondria. This article systematically reviews the specific mechanisms of mitochondrial dysfunction in various RDDs (such as age-related macular degeneration, inherited retinal diseases, glaucoma, and diabetic retinopathy), explores therapeutic strategies related to mitochondrial transplantation for RDDs, existing research, limitations, and future directions, aiming to promote the eventual clinical application of this cutting-edge therapy.

• **KEYWORDS:** retinal degenerative diseases; mitochondrial dysfunction; intercellular mitochondrial transfer; mitochondrial transplantation; neuroprotection

Citation: Li Y, Li XY, Pan W. Advances in intercellular mitochondrial transfer for the treatment of retinal degenerative diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(8): 1382-1387.

0 引言

视网膜是一种功能高度特化的神经组织,由视网膜色素上皮层和感觉层构成,其核心功能是将光信号转换为电信号,经神经节细胞传递至大脑视觉皮层,从而形成视觉。视网膜退行性疾病(retinal degenerative diseases, RDD)主要表现为视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞及感光细胞的进行性丢失,导致视网膜功能衰退乃至失明^[1]。目前,全球因这类疾病致盲者已超千万,视力损伤形势严峻^[2-3]。视网膜细胞,尤其是视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)和光感受器在光信号转换过程中需要消耗大量能量,因此,需要大量线粒体来提供视网膜活动所需的能量,也意味着需要消耗更多的氧气并产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[4]。在生理条件下,适量 ROS 可能在维持正常的细胞功能中发挥关键作用;然而,过量的 ROS 也可能导致细胞内氧化还原系统的失衡,诱发线粒体功能障碍,进而损害细胞结构与功能。因此,能量代谢失衡与线粒体损伤被视为 RDD 发生发展的关键环节之一^[5-6]。

近年来,细胞间线粒体转移作为一项新兴治疗策略备受关注。线粒体转移是指线粒体在细胞内部或不同细胞间的主动移位,在生理状态下有助于维持组织稳态与发

育,在病理条件下则能援助应激细胞、改善因线粒体功能缺陷所致的组织损伤^[7]。移植健康线粒体可提升细胞内抗氧化能力,中和过量 ROS,减轻氧化损伤,从而有望恢复受损细胞的功能与活力^[3]。通过将外源性健康线粒体导入病变视网膜细胞,可促进其与宿主线粒体网络融合,修复能量代谢,缓解氧化应激引起的细胞变性,为延缓视网膜退行性进展提供新的治疗方向。本文旨在系统综述线粒体功能障碍在 RDD 中的具体作用机制,并聚焦于线粒体移植治疗的最新研究进展,潜在价值与当前局限,以期为该领域的未来研究提供理论参考与策略展望。

1 线粒体功能障碍在 RDD 中的作用

1.1 线粒体功能障碍导致视网膜损伤的核心机制 从病理生理学的角度看,线粒体功能障碍可分为原发性和继发性。原发性线粒体功能障碍源于线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 或核 DNA 的突变破坏了线粒体的功能,最终导致细胞能量耗竭与死亡^[8]。在 RDD 中,Leber 遗传性视神经病变 (Leber hereditary optic neuropathy, LHON) 被认为是典型的以原发性线粒体功能障碍为主导的疾病,其发病机制主要由 mtDNA 突变直接驱动^[9]。例如,mtDNA 的点突变 (如 m.11778 GA) 损害呼吸链复合体 I 的功能,显著增加了 ROS 的异常产生。ROS 通过延长线粒体膜通透性转换孔开放,触发细胞色素 C 释放,从而激活 Caspase 依赖的凋亡通路;此外,ROS 的累积本身可直接损伤线粒体组分,并激活线粒体整合应激反应,导致蛋白质合成抑制与代谢重塑,进一步削弱细胞的抗氧化防御能力。这些由基因突变直接引发的呼吸链功能障碍、动力学失衡及随之而来的线粒体损伤,共同导致了高能量需求的 RGCs 的凋亡与退变^[10-11]。

继发性线粒体功能障碍是由非遗传因素 (如衰老、炎症、环境压力等) 引起的氧化应激导致线粒体 DNA 损伤,年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD)、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 及青光眼主要表现为以继发性线粒体功能障碍为主的病理过程。以 ARMD 为例,衰老作为关键因素导致线粒体抗氧化防御能力下降,基础 ROS 水平升高,过量 ROS 持续攻击 mtDNA 造成点突变、缺失等损伤的累积,最终导致氧化磷酸化效率降低和三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 产出减少^[12]。这种累积性损伤会扰乱线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 系统,为了清除功能失调的细胞器,线粒体自噬可能被过度激活,导致健康线粒体的耗竭。同时,损伤的线粒体膜通透性增加,可释放出 mtDNA 至胞质,激活 cGAS-STING 或 TLR9 等免疫通路,引发非感染性神经炎症,炎症因子反过来进一步损害线粒体功能并加剧氧化应激^[13-14]。因此,继发性损伤的本质是外界或内在压力通过氧化应激这个共同媒介,引发线粒体功能与结构的进行性衰退,并激活炎症等次级反应,最终导致与原发性损伤相似的细胞凋亡结局^[15]。

尽管原发性与继发性线粒体功能障碍的启动因素不同,但它们导致视网膜细胞损伤的核心机制最终汇聚于一个共同通路:即由线粒体能量代谢障碍与 ROS 过量产生所触发,并因线粒体动力学及细胞间通讯紊乱而放大的、以细胞凋亡为终点的恶性病理循环。无论是特定基因突变直接损害呼吸链复合体,还是环境压力通过氧化损伤间接破坏线粒体完整性,其共同后果都是视网膜细胞 (尤其

是高能耗的 RGC) 陷入能量危机并暴露于高氧化应激环境^[14]。

1.2 RDD 中的线粒体异常表现

1.2.1 ARMD ARMD 主要表现为黄斑区退行性改变及新生血管形成,导致患者中心视力丧失^[16]。ARMD 的发生发展与线粒体功能障碍密切相关^[17]。例如, Li 等^[18]发现, RPE 细胞中由 Drp1 介导的线粒体过度分裂会破坏线粒体稳态,导致线粒体功能障碍、ROS 积累,并触发上皮-间质转化,从而加速视网膜老化和退行性损伤。在 ARMD 患者中, RPE 细胞常出现线粒体数量减少与功能下降,引起细胞能量代谢紊乱,加速 RPE 衰老与变性。RPE 功能受损会削弱其对感光细胞的支持作用,导致感光细胞内代谢废物堆积、供氧不足、抗氧化能力下降,最终引发感光细胞变性死亡^[17]。

1.2.2 遗传性视网膜疾病 遗传性视网膜病变 (inherited retinal disease, IRD) 是一组以单基因遗传为特征性疾病,其典型临床表现为视网膜进行性退行性改变,常导致严重的视功能损害^[19]。

Stargardt 病是一种常见的遗传性眼病,主要累及黄斑区,可导致中心视力进行性下降。约 95% 的 Stargardt 病为常染色体隐性遗传,由 ABCA4 基因突变所致。该基因缺陷会影响 ATP 结合盒转运蛋白 ABCA4 的功能,进而导致 N-视黄二烯-PE 在 RPE 中蓄积,并转化为 A2PE;后者被 RPE 细胞吞噬后经溶酶体降解,最终生成 A2E 并以脂褐素形式沉积于 RPE 细胞内,最终引发 RPE 细胞凋亡^[20]。由于 ABCA4 的功能依赖于 ATP 水解供能,因此线粒体能量供应水平可影响 Stargardt 病的发生^[21]。另一种 ABC 转运蛋白 ABCR 亦与该病相关。研究提示,线粒体功能障碍及 mtDNA 损伤可能导致线粒体自噬异常与脂质过氧化增强,进而抑制 ABCR 的 ATP 酶活性,促进疾病发展^[22]。

另一种常见的遗传性 RDD 为视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa, RP),其特征是感光细胞进行性丧失与 RPE 萎缩^[23]。RP 的发病机制尚未完全阐明,虽然其主要与染色体基因突变相关,但也可由线粒体基因突变引起。具体而言,mtDNA 突变可导致线粒体蛋白合成障碍、电子传递链功能受损及线粒体膜电位改变,从而影响视网膜神经细胞的代谢与存活^[24]。研究表明 RP 最常见的突变基因为 *RHO* (视紫红质) 基因,其突变可引起细胞质中视紫红质错误折叠与滞留,进而激活自噬和内质网应激反应,导致线粒体功能障碍与感光细胞死亡^[25]。自噬可能在 RP 的早期发病中产生作用,线粒体异常导致氧化应激时会刺激感光细胞的自噬反应,一些理论提出,自噬可能在 RP 中有益,其他理论则认为自噬可能加剧感光细胞的死亡^[26]。

LHON 是一种母系遗传的眼部疾病,由 RGCs 退化引起。该病发病机制与 mtDNA 特定点突变密切相关,这些突变多位于编码电子传递链复合体 I 亚单位 (NADH 脱氢酶) 的基因中^[27]。例如 LHON 中最常发现的是 *ND4* 基因中的 m.11778G>A 突变导致线粒体复合体 I 的第 165 位氨基酸从甘氨酸变为精氨酸,影响其结构和功能并导致线粒体功能障碍恶化^[4, 28]。第二常见的突变 m.3460G>A 同样位于 *ND4* 基因,影响同一复合体的功能^[29]。除了这两种主要突变外,还有一系列相关突变,包括 m.14484T>C、m.14502T>C、m.14502G>A、m.13708G>A 等,经常破坏 tRNA 基因并干扰线粒体蛋白质的正常合成和功能,这些

突变最终导致细胞退化和失明^[30-31]。

1.2.3 青光眼 青光眼 (glaucoma) 是一种退行性视神经病变,其特征是 RGCs 进行性死亡,导致视神经损伤与视野丧失,是 60 岁及以上人群致盲的主要因素之一^[32]。在青光眼中常观察到线粒体分裂与融合失衡现象,证明该疾病与线粒体功能障碍密切相关,其中线粒体分裂过度所导致的异常较融合障碍更为常见。有研究表明,在培养的视网膜细胞系中,流体静压升高可增加线粒体分裂事件的发生频率^[33]。一项研究探讨了线粒体动态失衡在青光眼神经退行性变中的作用,当眼内压升高时,DBA/2J 青光眼小鼠 RGCs 中载脂蛋白 A-I 结合蛋白表达显著下降,导致线粒体裂变增加、嵴密度降低及 ATP 生成减少^[34]。此外,一项研究指出,线粒体自噬受损同样是青光眼神经退行性变的重要机制:SHMT2 缺失可抑制 PINK1 依赖性线粒体自噬,引发 RGCs 中 ROS 积累及线粒体功能损伤,而恢复线粒体自噬则可减轻 RGC 损伤并改善青光眼相关表型^[35]。

遗传导致的线粒体功能异常是另一种青光眼存在的发病机制。全基因组关联研究已识别出多个与青光眼风险相关的遗传位点,其中部分涉及线粒体代谢过程,可能通过影响线粒体功能参与疾病发展。最新的基因组学研究进一步支持了线粒体遗传异常在青光眼中的作用。一项高通量线粒体基因组测序研究发现,在原发性开角型青光眼患者的眼组织中存在多种体细胞获得的 mtDNA 突变,这些突变可能通过影响氧化磷酸化功能而促进 RGCs 的能量代谢障碍和神经退行性改变^[36]。此外,多项研究相继发现,线粒体相关基因 *MFN2*、*ME3* 及 *ISCA2* 与青光眼之间存在着遗传关联^[37-38]。

1.2.4 DR DR 是糖尿病常见的微血管并发症,以视网膜微血管损害为主要特征,临床表现为视力减退、视物变形乃至不可逆性失明^[39]。高血糖诱导的氧化应激及继发的线粒体损伤被认为是驱动 DR 发生发展的核心机制。临床与实验研究表明,高血糖可通过激活多元醇通路、蛋白激酶 C 信号以及晚期糖基化终产物等多条生化途径产生大量 ROS,使视网膜同时暴露于细胞质与线粒体来源的 ROS 环境中。持续的氧化应激可直接损伤 mtDNA 并破坏电子传递链功能,导致 ATP 生成减少及 ROS 进一步累积,从而诱导视网膜毛细血管内皮细胞凋亡并促进毛细血管退化,影响视网膜内皮细胞的屏障功能^[40-41]。

此外,高糖环境还会破坏 MQC 系统,引起线粒体动力学失衡及线粒体自噬障碍,导致受损线粒体持续积累并放大氧化应激反应,从而加剧内皮细胞功能障碍和视网膜微血管结构损伤^[42]。值得注意的是,线粒体损伤还参与 DR 的“代谢记忆 (metabolic memory)”现象,即在血糖控制后,既往高糖诱导的 mtDNA 损伤和线粒体功能障碍仍可持续存在,导致 ROS 过量产生及微血管损伤的进一步进展^[43]。因此,线粒体功能障碍不仅是 DR 发生的重要诱因,也是视网膜微血管持续损伤和疾病进展的关键驱动因素。

2 线粒体移植的机制与途径

线粒体移植疗法的核心在于将功能健康的线粒体递送至功能受损的细胞,其成功首先依赖于获取高质量且适配的供体线粒体,这涉及来源选择与分离纯化两大环节^[44]。供体来源主要分为自体、同种异体和异种三类,不同组织来源的线粒体具有代谢与功能特异性,例如 RPE 的线粒体对氧化应激具有独特适应性,因此需选择与受体微环境相容的供体来源^[45]。目前,同种异体来源的间充

质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 因其较低的免疫原性和归巢能力而被广泛研究,已在各种模型中显示出治疗潜力^[46]。而异种来源则因潜在的免疫排斥风险和功能差异,需谨慎应用^[47-48]。在线粒体分离方面,传统方法有差别离心法和密度梯度离心法,创新技术有磁性纳米颗粒分离、高分辨率流式细胞术等,需根据具体需要权衡选择^[49]。

在准备好供体后,多种人工技术途径可实现线粒体的定向移植。直接注射法能够快速直观的将线粒体送达靶组织,但操作过程中如何维持其结构完整与活力是一大挑战^[50]。基于物理原理的 MitoCeption 和 MitoPunch 技术,分别利用离心力和瞬时压力促进线粒体穿过细胞膜,递送效率高但需依赖特定设备^[51-52]。基于纳米技术的载体 (如脂质纳米颗粒) 能够封装线粒体,通过表面修饰实现靶向递送和控制释放;而以外泌体作为载体则生物相容性高,可减少免疫排斥^[53-54]。液滴微流体技术通过将单个细胞与线粒体共封装于微小液滴中,极大增加了二者的接触概率^[55]。这些方法各有优势,但其效率、长期安全性与规模化应用潜力仍需进一步验证与优化。另外,目前的研究已揭示多种天然转移机制,例如隧道纳米管 (tunneling nanotubes, TNTs)、细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)、缝隙连接通道、细胞融合与线粒体挤压等,理解这些天然机制对优化人工移植方法具有重要意义^[56]。

3 线粒体移植作为 RDD 的治疗方法

线粒体移植作为一项前沿治疗策略,其在 RDD 中的治疗潜力已通过系统的临床前研究得到初步验证。研究证据主要涵盖体外细胞模型、体内动物实验以及对潜在作用机制的探索,这些工作共同为后续的临床转化奠定了重要基础。

3.1 体外细胞模型研究

3.1.1 RPE 细胞模型 RPE 细胞的功能失调是多种黄斑变性的核心环节,线粒体移植在 RPE 治疗中显示出一定潜力。在模拟 ARMD 的寡聚淀粉样 β (oligomeric amyloid- β , oA β) 诱导 RPE 损伤模型中,移植 MSCs 来源的线粒体有强大保护作用:恢复能量代谢提升 ATP,阻止紧密连接蛋白破坏以维护血-视网膜屏障,并促进毒性 oA β 清除,为治疗异常蛋白相关视网膜病提供了新思路^[57]。在一项利用过氧化氢诱导 ARPE-19 细胞构建的体外 ARMD 模型研究中,将人沃顿胶质间充质干细胞及人子宫内充质干细胞的线粒体结合姜黄素进行移植。结果显示,该疗法能提升细胞存活率,并增强 RPE65 等视网膜功能蛋白及线粒体自噬相关蛋白的表达。其中前者能改善线粒体的功能基因,而后者则增强视网膜健康标志物表达并抑制 ARMD 风险基因^[58]。在另一项细胞衰老研究中,将外源性线粒体引入衰老的 ARPE-19 细胞,能有效逆转多个经典衰老标志:抑制了细胞体积异常增大;降低了衰老相关 β -半乳糖苷酶活性;阻断了促炎因子 NF- κ B 信号通路活化及下游炎症因子释放;下调了细胞周期抑制蛋白 p21 和 p16 的表达^[59]。还有一项研究 MSCs 线粒体转移的实验,在体外将 OGD 暴露的 RPE 细胞与 MSCs 或无 MSC 共培养,最终显示 MSC 治疗后细胞存活率提升并恢复线粒体功能^[59]。这些结果提示了线粒体移植可能对抗 RPE 细胞的衰老变性进程,从而延缓 RDD 的进展。

3.1.2 RGCs 模型 RGCs 作为视觉信号通路,具有极高的能量需求和氧化代谢率,因此对线粒体功能异常极为敏

感。一项研究发现,在利用鱼藤酮诱导的人诱导多能干细胞(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)衍生RGCs模型中,线粒体移植能提升ATP生成量和基础耗氧率,证明了其纠正细胞氧化应激的能力^[60]。另一项LHON的相关研究利用来自LHON突变携带者和患者的hiPSCs衍生RGC,进行线粒体DNA点突变m.11778G>A的研究。他们发现,携带ND4突变的RGCs出现ROS水平升高、线粒体网络碎片化以及细胞凋亡增加。这些病理变化不仅可通过线粒体移植来改善,也能被抗氧化剂N-乙酰-L-半胱氨酸部分逆转,揭示了氧化应激在LHON中的致病机理及线粒体移植可能通过改善氧化还原平衡产生治疗作用^[61]。

3.1.3 Müller细胞模型 Müller细胞是视网膜支持细胞,其线粒体功能障碍和随之发生的“反应性胶质增生”是DR、ARMD等多种视网膜疾病的共性特征。有研究探索了向Müller细胞进行线粒体移植的效果,通过细胞共培养或利用TNTs将间充质干细胞来源的线粒体转移到功能失调的Müller细胞中。结果显示,这些外源性线粒体能够成功整合到宿主细胞中并提升其线粒体膜电位,降低细胞内ROS水平。功能上,这种移植有效减轻了Müller细胞的反应性胶质增生标志物表达,并在后续的动物模型中部分保护了退化视网膜的视觉功能。这提示了针对支持细胞的线粒体转移可能通过改善视网膜的微环境,间接地保护神经元^[62-63]。

3.2 动物模型研究

3.2.1 ARMD相关模型 在化学诱导(如碘酸钠)或基因修饰(如PGC-1 α 敲除、CLIC4敲除)的小鼠ARMD模型中,研究观察到RPE细胞出现线粒体嵴结构破坏、脂褐素沉积等类似人类ARMD的病理改变。在ARPE-19细胞的体外模型中,线粒体移植导致了线粒体ROS降低、膜电位改善以及ATP水平升高,展现出改善RPE细胞能量代谢和减轻氧化损伤的潜力^[57]。然而,由于啮齿类动物缺乏人类特有的黄斑结构,其模型在模拟ARMD的黄斑病变方面存在局限。因此,未来研究需要借助在解剖和功能上更接近人类、拥有黄斑结构的动物模型(如某些非人灵长类动物)进行更深入的研究,以增强临床转化的预测价值^[64]。

3.2.2 RP模型 在皇家外科学院大鼠(royal college of surgeons rat, RCS)这一经典的RP模型中,其RPE细胞因*Mertk*基因突变而丧失了吞噬能力,导致光感受器进行性凋亡。研究显示,向RCS大鼠的玻璃体腔内注射同种异体来源的活性线粒体,可以延缓光感受器变性的进程。通过系列光学相干断层扫描进行纵向观测,发现治疗组大鼠的视网膜外层(光感受器细胞体所在)的厚度损失明显慢于对照组。同时,视觉电生理检查结果显示,接受线粒体移植的大鼠,其视网膜向大脑初级视觉皮层传导的电信号振幅和潜伏期得到改善,为功能上的获益提供了直接证据^[65]。另有研究表明,将人胚胎干细胞来源的视网膜祖细胞或其分泌的EVs移植到RCS大鼠视网膜下腔,这些移植物或其内容物能够被宿主Müller细胞摄取,并同样能延缓光感受器变性,保护视网膜功能,这提示了干细胞/囊泡疗法可能部分通过线粒体或线粒体相关成分的转移发挥作用^[63]。

3.2.3 LHON模型 在利用药物(如罗替戈汀)抑制复合体I功能来模拟LHON的动物模型中,使用经工程化改造

的线粒体进行移植,显示出很好的治疗效果。其不仅能恢复视网膜组织内复合体I的活性和蛋白表达,降低线粒体ROS,还能在更长时间内维持ATP水平,并在组织学上改善视网膜厚度,在行为学测试(如视动反应)中表现出视觉功能的部分恢复^[66-67]。

3.2.4 青光眼模型 在一项模拟青光眼急性发作的实验模型中,研究者将从大鼠肝脏分离的活性线粒体注射到视神经压碎的大鼠玻璃体腔内。结果显示这些外源性线粒体能够被视网膜组织,尤其是RGCs及其轴突所摄取。移植后仅1d,视网膜的氧化代谢率和电生理反应就显示出改善迹象,在损伤后第14d,观察到神经节细胞层的细胞存活数量显著增加,至第28d,在视神经损伤部位远端可观察到更多再生的轴突。该研究特别强调,这种神经保护与促再生的效果依赖于所移植线粒体的结构完整性,破碎的线粒体则无效,这凸显了功能性线粒体单元的重要性^[68]。

4 小结

线粒体功能障碍是驱动RDD发生与进展的关键病理环节,涉及能量代谢缺陷、氧化应激、炎症激活及细胞凋亡等一系列恶性循环。一项近期的研究主要聚焦于线粒体未折叠蛋白反应在眼病中的调控作用,其治疗策略围绕调控内源性线粒体质量控制通路展开^[69]。而本文首次系统综述了细胞间线粒体转移这一新兴治疗策略,通过直接补充外源性健康线粒体来修复多种RDD受损细胞功能。特别强调了线粒体移植作为直接补充健康线粒体的治疗思路,并对移植机制、递送系统及临床转化前景进行了探讨,为该领域提供了更新的研究视角。

目前,细胞间线粒体转移在RDD治疗中的研究已初步解决了一些基础问题:已明确多种天然及人工线粒体转移途径,并在体外与动物模型中验证了外源性线粒体可被RPE细胞、RGCs及Müller细胞摄取并发挥抗凋亡、改善能量代谢等保护效应。然而,该领域仍面临一系列亟待突破的局限:(1)在移植机制尚未完全阐明的情况下,部分技术路径(如线粒体的高效提取、靶向递送及体内整合效率)尚不成熟,甚至存在一定争议;移植后线粒体的存活率、功能整合以及潜在的免疫排异反应和毒性风险,都可能影响该疗法的最终疗效^[70-71]。(2)尽管细胞间线粒体转移在RDD的治疗中展现出良好的应用前景,当前研究主要基于动物模型和体外实验,缺乏大规模、长期的临床试验数据以验证其在人体的安全性与有效性,距离临床应用仍有较大差距。因此,当前对该领域进行综述虽具有前瞻性意义,但也需警惕其研究基础的局限性,避免过早得出过度乐观的结论。未来研究也应更加注重机制验证、技术优化与临床前应用评估,稳步推进其临床转化。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。
作者贡献声明: 李月论文选题与修改,文献查阅及初稿撰写;李湘玉论文修改及投递;潘微选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Yang S, Zhou J, Li DW. Functions and diseases of the retinal pigment epithelium. *Front Pharmacol*, 2021,12:727870.
[2] Que LJ, Zhu Q, Jiang C, et al. An analysis of the global, regional, and national burden of blindness and vision loss between 1990 and 2021: the findings of the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Public Health*, 2025,13:1560449.

[3] Holan V, Palacka K, Hermankova B. Mesenchymal stem cell-based therapy for retinal degenerative diseases: experimental models and clinical trials. *Cells*, 2021,10(3):588.

[4] Fiorini C, Jurkute N, Torraco A, et al. Recessive variants in mitochondrial complex I nuclear subunits are an underrated cause of optic atrophy. *Brain*, 2025;awaf422.

[5] Datta S, Cano M, Ebrahimi K, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog Retin Eye Res*, 2017,60:201-218.

[6] Fan T, Peng JM, Liang HT, et al. Potential common pathogenesis of several neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*, 2026,21(3):972-988.

[7] Valenti D, Vacca RA, Moro L, et al. Mitochondria can cross cell boundaries: an overview of the biological relevance, pathophysiological implications and therapeutic perspectives of intercellular mitochondrial transfer. *Int J Mol Sci*, 2021,22(15):8312.

[8] Niyazov DM, Kahler SG, Frye RE. Primary mitochondrial disease and secondary mitochondrial dysfunction: importance of distinction for diagnosis and treatment. *Mol Syndromol*, 2016,7(3):122-137.

[9] Subramaniam MD, Chirayath RB, Iyer M, et al. Mesenchymal stem cells (MSCs) in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON): a potential therapeutic approach for future. *Int Ophthalmol*, 2022,42(9):2949-2964.

[10] Wassmer SJ, De Repentigny Y, Sheppard D, et al. XIAP protects retinal ganglion cells in the mutant ND4 mouse model of Leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(8):49.

[11] Chen BS, Yu-Wai-Man P, Newman NJ. Developments in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2022,22(12):881-892.

[12] Guo Y, Guan T, Shafiq K, et al. Mitochondrial dysfunction in aging. *Ageing Res Rev*, 2023,88:101955.

[13] Shang DH, Huang MH, Wang BY, et al. mtDNA maintenance and alterations in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Curr Neuropharmacol*, 2023,21(3):578-598.

[14] Wen HP, Deng H, Li BY, et al. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapeutic advances. *Sig Transduct Target Ther*, 2025,10(1):9.

[15] Protasoni M, Zeviani M. Mitochondrial structure and bioenergetics in normal and disease conditions. *Int J Mol Sci*, 2021,22(2):586.

[16] Fleckenstein M, Schmitz-Valckenberg S, Chakravarthy U. Age-related macular degeneration: a review. *Jama*, 2024,331(2):147.

[17] Chen KY, Chan HC, Lin WW, et al. Mitochondrial dynamics and their role in the pathogenesis of age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Redox Biol*, 2026,93:103976.

[18] Li ZY, Yang DS, Huang YX, et al. Dynamin-related protein 1-dependent disruption of mitochondrial homeostasis drives blue light-induced epithelial-mesenchymal transition in retinal aging. *Aging Cell*, 2026,25(2):e70416.

[19] Ben-Yosef T. Inherited retinal diseases. *Int J Mol Sci*, 2022,23(21):13467.

[20] Dayma K, Rajanala K, Upadhyay A. Stargardt's disease: molecular pathogenesis and current therapeutic landscape. *Int J Mol Sci*, 2025,26(14):7006.

[21] Weiss JN, Levy S. Stem cell ophthalmology treatment study (SCOTS): bone marrow-derived stem cells in the treatment of Stargardt disease. *Medicines*, 2021,8(2):10.

[22] Molday RS, Zhong M, Quazi F. The role of the photoreceptor ABC transporter ABCA4 in lipid transport and Stargardt macular degeneration. *Biochim Biophys Acta*, 2009,1791(7):573-583.

[23] Nguyen XT, Moekotte L, Plomp AS, et al. Retinitis pigmentosa: current clinical management and emerging therapies. *Int J Mol Sci*, 2023,24(8):7481.

[24] Vingolo EM, Mascolo S, Miccichè F, et al. Retinitis pigmentosa: from pathomolecular mechanisms to therapeutic strategies. *Medicina (Kaunas)*, 2024,60(1):189.

[25] Navinés-Ferrer A, Pomares E. Endoplasmic reticulum stress and rhodopsin accumulation in an organoid model of Retinitis Pigmentosa carrying a RHO pathogenic variant. *Stem Cell Res Ther*, 2025,16(1):71.

[26] Moreno ML, Mérida S, Bosch-Morell F, et al. Autophagy dysfunction and oxidative stress, two related mechanisms implicated in retinitis pigmentosa. *Front Physiol*, 2018,9:1008.

[27] Cao SS, Liu Y, Sun MM, et al. Exploring rare mitochondrial DNA in Leber hereditary optic neuropathy. *Adv Ophthalmol Pract Res*, 2025,5(4):278-284.

[28] Nie ZP, Wang CH, Chen JR, et al. Abnormal morphology and function in retinal ganglion cells derived from patients-specific iPSCs generated from individuals with Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Mol Genet*, 2023,32(2):231-243.

[29] Sundaramurthy S, SelvaKumar A, Ching J, et al. Leber hereditary optic neuropathy—new insights and old challenges. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021,259(9):2461-2472.

[30] Ding Y, Zhuo GC, Guo QX, et al. Leber's Hereditary Optic Neuropathy: the roles of mitochondrial transfer RNA variants. *PeerJ*, 2021,9:e10651.

[31] Abu-Amero KK, Almadani B, Abualkhair S, et al. Mitochondrial DNA pathogenic variants in ophthalmic diseases: a review. *Genes*, 2025,16(3):347.

[32] Wang LH, Huang CH, Lin IC. Advances in neuroprotection in glaucoma: pharmacological strategies and emerging technologies. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024,17(10):1261.

[33] Ju WK, Perkins GA, Kim KY, et al. Glaucomatous optic neuropathy: Mitochondrial dynamics, dysfunction and protection in retinal ganglion cells. *Prog Retin Eye Res*, 2023,95:101136.

[34] Choi SH, Kim KY, Perkins GA, et al. AIBP protects retinal ganglion cells against neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in glaucomatous neurodegeneration. *Redox Biol*, 2020,37:101703.

[35] Cui LY, Wang BJ. SHMT2 overexpression improves glaucoma by enhancing mitophagy in retinal ganglion cells through promoting the phospho of PINK1. *Diagn Pathol*, 2025,20(1):79.

[36] Vallabh NA, Lane B, Simpson D, et al. Massively parallel sequencing of mitochondrial genome in primary open angle glaucoma identifies somatically acquired mitochondrial mutations in ocular tissue. *Sci Rep*, 2024,14(1):26324.

[37] Xiao SY, Li Y, Wang J, et al. Lactylated histone H4K8 regulation of MFN2/Wnt signaling integrates glycolytic metabolism and Müller cell activation in the pathogenesis of glaucoma. *Neurobiol Dis*, 2025,217:107178.

[38] Chen LH, Zhang HJ, Xiao QA. Multi-omic insight into the molecular networks of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Transl Vis Sci Technol*, 2025,14(6):37.

[39] Sivaprasad S, Wong TY, Gardner TW, et al. Diabetic retinal disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2025,11:62.

[40] Ge X, Ye M, Fei AH, et al. Advancements in understanding the role and mechanisms of mitochondria in diabetes: a comprehensive review. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2026,255:106875.

[41] Serikbaeva A, Li YL, Ma S, et al. Resilience to diabetic

retinopathy. *Prog Retin Eye Res*, 2024,101:101271.

[42] Song YM, Yin CY, Kong N. Stem cell-derived exosomes: natural intercellular messengers with versatile mechanisms for the treatment of diabetic retinopathy. *Int J Nanomedicine*, 2024,19:10767–10784.

[43] Kowluru RA, Alka K. Mitochondrial quality control and metabolic memory phenomenon associated with continued progression of diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2023,24(9):8076.

[44] Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, et al. Cell death and inflammation: the role of mitochondria in health and disease. *Cells*, 2021,10(3):537.

[45] Yeo YZ, Bhargava M, Khare RS, et al. Mitochondrial transplant: Unravelling a promising treatment for ocular diseases. *Redox Biol*, 2025, 88:103902.

[46] Noh SE, Lee SJ, Lee TG, et al. Inhibition of cellular senescence hallmarks by mitochondrial transplantation in senescence – induced ARPE-19 cells. *Neurobiol Aging*, 2023,121:157–165.

[47] Rath SP, Gupta R, Todres E, et al. Mitochondrial genome copy number variation across tissues in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024,121(33):e2402291121.

[48] Bechet NB, Celik A, Mittendorfer M, et al. Xenotransplantation of mitochondria: a novel strategy to alleviate ischemia–reperfusion injury during *ex vivo* lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*, 2025,44(3):448–459.

[49] Huang Y, Jin X, Zhang Y, et al. Innovative methods for isolating highly purified mitochondria essential for biomedical studies. *Mitochondrial Commun*, 2024,2:90–99.

[50] Chen RJ, Chen J. Mitochondrial transfer – a novel promising approach for the treatment of metabolic diseases. *Front Endocrinol*, 2023,14:1346441.

[51] Caicedo A, Fritz V, Brondello JM, et al. MitoCeption as a new tool to assess the effects of mesenchymal stem/stromal cell mitochondria on cancer cell metabolism and function. *Sci Rep*, 2015,5:9073.

[52] Patananan AN, Sercel AJ, Wu TH, et al. Pressure – driven mitochondrial transfer pipeline generates mammalian cells of desired genetic combinations and fates. *Cell Rep*, 2020,33(13):108562.

[53] Yan X, Chen XQ, Shan ZY, et al. Engineering exosomes to specifically target the mitochondria of brain cells. *ACS Omega*, 2023, 8(51):48984–48993.

[54] Soukar J, Singh KA, Aviles A, et al. Nanomaterial – induced mitochondrial biogenesis enhances intercellular mitochondrial transfer efficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025,122(43):e2505237122.

[55] Amirifar L, Besanjideh M, Nasiri R, et al. Droplet – based microfluidics in biomedical applications. *Biofabrication*, 2022,14(2):022001.

[56] Wang JH, Li RQ, Qian L. Intercellular mitochondrial transfer rewires redox signaling and metabolic plasticity: mechanisms, disease relevance and therapeutic frontiers. *Redox Biol*, 2026,90:104019.

[57] Noh SE, Lee SJ, Cho CS, et al. Mitochondrial transplantation attenuates oligomeric amyloid – beta – induced mitochondrial dysfunction

and tight junction protein destruction in retinal pigment epithelium. *Free Radic Biol Med*, 2024,212:10–21.

[58] Kılıç KC, Duruksu G, Öztürk A, et al. Therapeutic potential of adult stem cells – derived mitochondria transfer combined with curcumin administration into ARPE-19 cells in age – related macular degeneration model. *Tissue Cell*, 2025,93:102687.

[59] Putthanbut N, Lee JY, Borlongan CV. Transfer of mitochondria from healthy stem cells to injured cells in stroke with retinal impairments. *Methods Mol Biol*, 2025,2960:125–138.

[60] Chi J, Fan B, Li Y, et al. Mitochondrial transplantation: a promising strategy for the treatment of retinal degenerative diseases. *Neural Regen Res*, 2025, 20(12):3370–3387.

[61] Yang TC, Yarmishyn AA, Yang YP, et al. Mitochondrial transport mediates survival of retinal ganglion cells in affected LHON patients. *Hum Mol Genet*, 2020,29(9):1454–1464.

[62] Huang SD, Zeng YX, Guo Q, et al. Small extracellular vesicles of organoid-derived human retinal stem cells remodel Müller cell fate *via* miRNA: a novel remedy for retinal degeneration. *J Control Release*, 2024,370:405–420.

[63] Huang XN, Luodan A, Gao H, et al. Mitochondrial transfer between BMSCs and Müller promotes mitochondrial fusion and suppresses gliosis in degenerative retina. *iScience*, 2024,27(7):110309.

[64] Golestaneh N, Chu Y, Cheng SK, et al. Repressed SIRT1/PGC-1 α pathway and mitochondrial disintegration in iPSC – derived RPE disease model of age-related macular degeneration. *J Transl Med*, 2016, 14(1):344.

[65] Wu SF, Lin CY, Tsai RK, et al. Mitochondrial transplantation moderately ameliorates retinal degeneration in royal college of surgeons rats. *Biomedicines*, 2022,10(11):2883.

[66] Wang Y, Liu NH, Hu LF, et al. Nanoengineered mitochondria enable ocular mitochondrial disease therapy *via* the replacement of dysfunctional mitochondria. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(12):5435–5450.

[67] Wong RCB, Lim SY, Hung SSC, et al. Mitochondrial replacement in an iPSC model of Leber's hereditary optic neuropathy. *Aging*, 2017, 9(4):1341–1350.

[68] Nascimento-Dos-Santos G, de-Souza-Ferreira E, Lani R, et al. Neuroprotection from optic nerve injury and modulation of oxidative metabolism by transplantation of active mitochondria to the retina. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020,1866(5):165686.

[69] 顾靓, 李鹏飞, 管怀进, 等. 线粒体未折叠蛋白反应在眼病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(9):1425–1430.

[70] Kong LX, Zhou YJ, Yuan JS, et al. Mitochondrial miR-23b-5p is a new biomarker of warm ischaemic injury in donor livers and a candidate for graft evaluation: experimental studies. *Int J Surg*, 2023,109(7):1880–1892.

[71] Hwang JW, Lee MJ, Chung TN, et al. The immune modulatory effects of mitochondrial transplantation on cecal slurry model in rat. *Crit Care*, 2021,25(1):20.