专家约稿

骨髓间充质干细胞线粒体转移与白血病细胞耐药

张 利[1,2,3]，郭 铃[2,3]，刘文君[1,2,3]
1.西南医科大学附属医院 儿科（泸州 646000）；2. 西南医科大学附属医院 儿童血液肿瘤与出生缺陷实验室（泸州 646000）；
3.四川省出生缺陷临床医学研究中心（泸州 646000）

【摘 要】近年来发现，肿瘤细胞可以通过细胞间线粒体转移（mitochondrial transfer）来维持其高代谢需求和高耐药性。骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）可与白血病细胞之间发生线粒体转移，并促进白血病细胞的化疗耐药。本文就BMSCs与白血病细胞之间线粒体的转移、转移的触发信号、转移的途径及其与白血病细胞化疗耐药的关系做一综述，旨在为逆转白血病细胞耐药相关研究提供思路。

【关键词】线粒体转移 白血病 耐药性 骨髓间充质干细胞 转移途径
【中图分类号】R733.7 文献标志码 A DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2021.05.009

Mitochondrial transfer of bone marrow mesenchymal stem cells and drug resistance of leukemia cells

ZHANG Li，GUO Ling，LIU Wen-jun
1.*Department of Pediatrics，the Affiliated Hospital of Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*；2.*Children Hematological Oncology and Birth Defects Laboratory，the Affiliated Hospital of Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*；3.*Sichuan Clinical Research Center for Birth Defects，Luzhou 646000，China*

【**Abstract**】In recent years，it has been discovered that tumor cells can maintain their high metabolic demand and high drug resistance through mitochondrial transfer between cells. Mitochondrial transfer can occur between bone marrow mesenchymal stem cells（BMSCs）and leukemia cells，promoting the chemotherapy resistance of leukemia cells. This article reviews mitochondrial transfer between BMSCs and leukemia cells，the triggering signals of the transfer，transfer pathways，and its relationship with the chemotherapy resistance of leukemia cells，aiming to provide ideas for research on reversing the drug resistance of leukemia cells.

【**Key words**】Mitochondrial transfer Leukemia Drug resistance Bone marrow mesenchymal stem cell Transfer pathway

线粒体（mitochondria）是存在于大多数细胞中最复杂的细胞器之一，是细胞中制造能量的结构，为细胞进行有氧呼吸的主要场所，被称为“power house”[1]。线粒体是细胞内活性氧（reactive oxygen species，ROS）的主要来源[2]，ROS的增多会激活细胞凋亡途径[3]。肿瘤化疗药物如阿糖胞苷（AraC）、甲氨蝶呤（MTX）等的一个重要机制就是通过提高细胞内ROS水平诱导癌细胞凋亡[4]，因此，上调线粒体ROS水平是杀死癌细胞的潜在策略[5]。细胞器在细胞间转移是一个普遍的生理现象[6]。研究表明，大约有40多

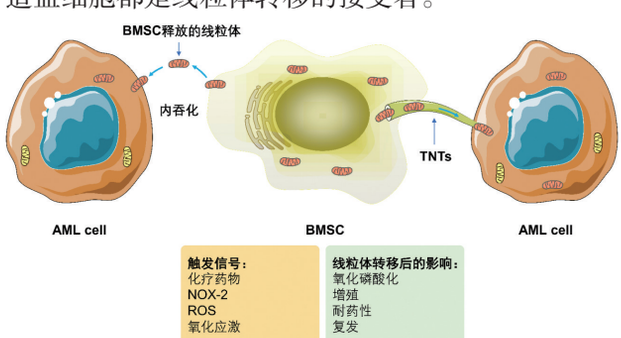
基金项目：四川省应用基础研究项目（2019YJ0690）；西南医科大学附属医院博士科研启动基金；四川省中医药管理局科学技术研究专项课题（2020JC0135）
第一作者简介：张 利，硕士生。
通信作者：刘文君，教授，博士。E-mail: wenjun_liu@swmu.edu.cn

种不同种类的细胞器可以在不同类型的细胞间转移，包括内质网、高尔基体、溶酶体及线粒体等[7-8]。其中，线粒体转移（mitochondrial transfer）可以介导多种生物功能发生显著的变化，如修复损伤的细胞[9-11]；参与细胞分化和去分化[12]；促进肿瘤细胞增殖和转移[13]；促进肿瘤对化疗药物的耐药性等[8,14]。

白血病（leukemia）是一类造血干细胞恶性增殖性疾病，是儿童和青少年最常见的恶性肿瘤[15]。大部分患者通过化疗后可获得临床完全缓解，但部分患者对化疗药物产生耐药性而复发难治[16]，其主要原因是不能根除导致复发的白血病干细胞（leukemia stem cell，LSC）或白血病起始细胞（leukemia-initiating cell，LIC）[17]，而骨髓微环境（bone marrow microenviroment，BMME）在其中起到很大的庇护作用[18]。BMME由许多不直接参与造血的细胞类型组成[19]，其中骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）是成体骨髓中的一类多能干细胞，亦称为骨髓基质细胞（bone marrow stromal cells，BMSCs），具有自我更新及多向分化潜能[20]，已被证明BMSCs支持白血病细胞的存活并导致化疗耐药[21]。有研究发现BMSCs与白血病细胞之间亦存在线粒体转移，使白血病细胞能量代谢增加、增殖加快并对化疗产生耐药。因此，本文就BMSCs与白血病细胞间线粒体的转移、转移的触发信号、转移途径及其与白血病细胞化疗耐药的关系做一综述。

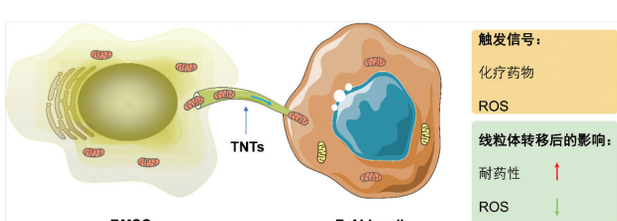
1　BMSCs与白血病细胞间的线粒体转移

2016年，Moschoi等[22]首次报道BMSCs可在体内和体外将功能性线粒体转移至急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）细胞中（图1），将线粒体荧光标记的小鼠BMSCs系MS-5、人原代间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）、人MSCs系HS-5与人AML细胞系和人原代AML细胞共培养后，功能性线粒体均从上述细胞转移到AML细胞中，且线粒体转移呈时间依赖性增加。Marlein等[23]也分别通过慢病毒转染稳定标记BMSCs线粒体和对BMSCs线粒体荧光染色后与人AML母细胞、人AML细胞系和人原代AML细胞共培养，均观察到BMSCs与AML细胞之间发生线粒体转移。在AML细胞与BMSCs共培养中发现线粒体转移呈单向转移，即只从BMSCs细胞转移至AML细胞中[22-23]。此外，从人AML细胞小鼠模型中分离纯化得到的AML细胞中检测到小鼠的线粒体DNA（mtDNA）和其编码的RNA[22-23]。在慢性粒细胞白血病（chronic myelogenous leukemia，CML）中研究发现HS-5细胞中线粒体转移至K562细胞中[24]。研究者在急性前B淋巴细胞白血病（B-precursor acute lymphoblastic leukemia，B-pre ALL）中也发现，线粒体从BMSCs中转移至人B-ALL细胞系中（图2），并在人B-ALL细胞小鼠模型中得到证实[25]。然而，急性T淋巴细胞白血病（T cell acute lymphoblastic leukemia，T-ALL）中则发现，在化疗药物AraC、MTX的作用条件下Jurkat细胞与BMSCs共培养，主要表现为T-ALL细胞中线粒体转移至BMSCs中（图3），虽然BMSCs中线粒体亦可转移至Jurkat细胞中，但数量极少[26]。Usmani等[27]也报道了人原代ALL细胞与BMSCs共培养，线粒体在ALL细胞与MSCs之间相互转移。然而，来自白血病患者和正常人的CD3+ T细胞和非恶性CD34+造血祖细胞并不接收BMSCs细胞的线粒体[22-23]，表明了不是所有的造血细胞都是线粒体转移的接受者。



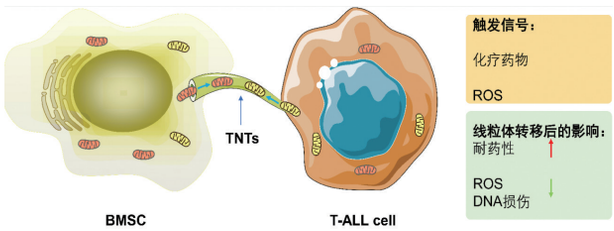
注：通过化疗药物、NOX-2（NADPH氧化酶2）、ROS和氧化应激等触发信号，BMSCs中线粒体通过隧道纳米管（tunneling nanotubes，TNTs）和内吞途径转移至AML细胞中，导致AML细胞氧化磷酸化水平升高、细胞增殖提高和对化疗药物耐药，从而可导致AML复发

图1　BMSCs与AML细胞间的线粒体转移



注：通过化疗药物、ROS等触发信号，BMSCs中的线粒体通过TNTs途径转移至B-ALL细胞中，导致B-ALL细胞对化疗药物耐药，化疗药物诱导的细胞内ROS水平降低

图2　BMSCs与B-ALL细胞间的线粒体转移



注：通过化疗药物、ROS等触发信号，BMSCs中的线粒通过TNTs途径可转移至T-ALL细胞中，T-ALL细胞中的线粒体亦可通过TNTs途径转移至BMSCs中（主），导致T-ALL细胞对化疗药物耐药，细胞内化疗药物诱导的ROS水平降低、DNA损伤减少

图3 BMSCs与T-ALL细胞间的线粒体转移

2 BMSCs与白血病细胞间线粒体转移的触发信号

2.1 BMSCs线粒体转移与化疗药物

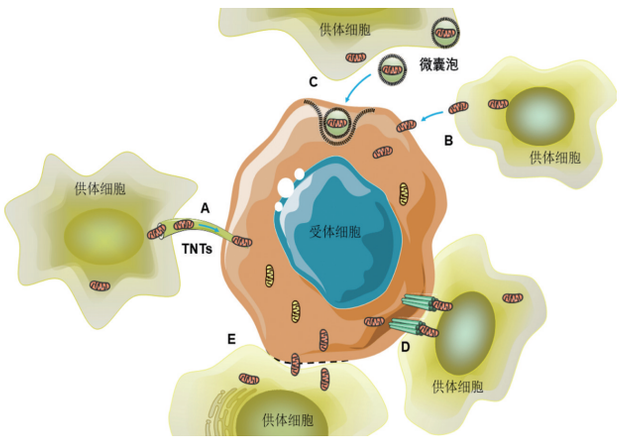
AraC、依托泊苷（ETO）、阿霉素（Doxo）、柔红霉素（DNR）作用于AML细胞，虽显著降低了AML活细胞数，但刺激了线粒体从BMSCs向AML细胞转移的增加[22-23]。在人AML细胞小鼠模型中证明虽然白血病细胞对线粒体的摄取生理性地发生在BMME中，但AraC的应用可显著增加体内AML细胞对线粒体的摄取[22]，表明化疗药物进一步促进了线粒体转移至AML细胞中。慢性氧化应激已被证明有助于肿瘤存活[28]，转移[29]和增殖[30]。已知AML中存在高水平的氧化应激[31]，并在AML复发时，氧化应激的标记物增加[32]。研究表明在共培养体系中，AML细胞可导致BMSCs中氧化应激增加，促进了线粒体转移；抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸（NAC）和谷胱甘肽（GSH）抑制线粒体转移，而氧化剂过氧化氢（H_2O_2）则进一步促进了线粒体从BMSCs到AML细胞的转移[23]。其机制可能是在化疗药物作用下，诱导AML细胞内ROS水平升高，细胞出现氧化应激现象[33]，进一步增加了AML中已经很高的氧化应激环境，从而增加了线粒体的转移。在B-ALL中，AraC、DNR的应用提高了B-ALL细胞的ROS水平，与BMSCs共培养后，线粒体转移数量与化疗药物作用于白血病细胞产生的ROS呈正比，线粒体转移发生后B-ALL细胞中ROS水平显著降低，并不再受化疗药物的影响；然而，抗氧化剂NAC则可显著降低AraC诱导的ROS增加和细胞凋亡，并显著抑制化疗药物触发的线粒体转移[25]。同样实验表明，AraC和MTX作用于T-ALL，致使T-ALL细胞中线粒体产生ROS增加可导致白血病细胞的死亡，但T-ALL细胞可将ROS产生增多的线粒体转移至BMSCs中，从而减少细胞内ROS[26]。这些结果表明，一些化疗药物在白血病细胞水平上触发和进一步促进BMSCs与白血病细胞之间的线粒体转移，其中化疗药物诱导白血病细胞中的氧化应激水平升高和ROS产生增加可能是化疗药物驱动线粒体转移的部分机制，从而使白血病细胞免受化疗药物的伤害，但触发转移的详细机制及下游信号是如何进行转导的，目前仍不清楚。

2.2 BMSCs线粒体转移与其他因素

在BMSCs与AML细胞的共培养中加入二苯基氯化碘盐（DPI）后发现可抑制BMSCs中线粒体向AML细胞的转移，降低AML细胞存活率[23]；而DPI又抑制NADPH氧化酶2（NOX-2），NOX-2衍生的ROS在非恶性造血干细胞的动员和归巢中起关键作用[34]。进一步研究发现在人原代AML细胞和人AML细胞系中敲除NOX-2，AML细胞超氧阴离子产生明显减少；在与BMSCs共培养时，NOX-2敲除的AML细胞刺激BMSCs产生ROS的能力降低，线粒体转移数量明显减少，AML细胞的线粒体基础呼吸和最大呼吸与对照组相比也显著降低；在小鼠模型中未敲除NOX-2的AML细胞转移的线粒体数目显著高于敲除NOX-2的AML细胞[23]。说明了在AML细胞中，NOX-2衍生的超氧化物刺激BMSCs产生ROS，导致BMSCs中线粒体转移至AML细胞中，NOX-2是白血病细胞中驱动线粒体转移的触发信号之一。

3 BMSCs与白血病细胞间线粒体转移的途径

现有研究表明，线粒体可以通过隧道纳米管（tunneling nanotubes，TNTs）[35-36]的直接细胞间连接、细胞内吞（endocytosis）[37]、胞外微泡（microvesicle，Mv）[38]或间隙连接（gap junction，GJ）通道[35,39-40]以及细胞融合（cell fusion）[35,41]等方式在细胞之间转移（图4）。目前认为细胞内吞及TNTs途径是白血病细胞与BMSCs间的线粒体转移的主要途径。



注：A：隧道纳米管（TNTs）介导的线粒体转移；B：内吞作用介导的线粒体转移；C：微泡介导的线粒体转移；D：间隙连接介导的线粒体转移；E：细胞融合介导的线粒体转移

图4　细胞间的线粒体转移途径

3.1　细胞内吞途径

细胞内吞是通过质膜的变形运动将细胞外物质转入细胞内的过程，MSCs在炎症等因子的刺激下可释放线粒体，并被宿主细胞通过内吞作用摄取[37]。有研究发现，AML中功能性线粒体可通过内吞途径从MS-5细胞转移至AML细胞中，在共培养体系中使用内吞抑制剂则减少了AML细胞与BMSCs之间的线粒体转移数目[22]（图1）。尽管AML细胞已经被证明能够分化为巨噬样细胞，从而具有吞噬能力，但AML细胞与BMSCs的共培养体系中并未发现分化为成熟的单核巨噬细胞标志物，且在人原代AML细胞标本中单核巨噬细胞的比例在AML共培养前后无明显差异，从而排除吞噬伪影，支持AML细胞与BMSC之间的线粒体转移途径为AML细胞通过内吞途径吞噬BMSC完整的线粒体[22]。

3.2　TNTs途径

TNTs由细胞膜以及纤维状肌动蛋白（f-actin）和微管（microtubules）蛋白为主的细胞骨架成分组成，代表了一种新的长距离细胞间连接，是介导细胞间信息传递的线状膜性管道[42]。研究表明，线粒体从BMSCs到AML细胞的转移也通过TNT途径[23]（图1）。Rustom等[43]在人源性293细胞和大鼠PC12细胞的共培养体系中首次发现TNTs，之后亦在其它多种细胞间观察到TNTs[44]。线粒体、钙、蛋白质、microRNA、细胞器和细胞囊泡等均可通过TNTs进行细胞间转移[45]。MSCs与靶细胞间可通过形成TNTs从而高效地进行细胞器的转运，因此，TNTs是目前研究发现线粒体转移主要途径[36]。在BMSCs与AML细胞共培养实验中加入TNT抑制剂-细胞松弛素B后，AML细胞与BMSCs之间的线粒体转移被显著抑制；相比于内吞抑制剂，使用TNT抑制剂对线粒体转移的抑制作用更加明显[23]，表明TNTs是BMSCs与AML细胞间线粒体转移的主要方式。Moschoi等[22]的实验中也有观察到MS-5细胞形成许多膜突起，其中明显含有标记的线粒体，在使用微管抑制剂-长春新碱（VCR）后，显著干扰了突起的形成，从而有效抑制了AML细胞线粒体摄取。在CML细胞与HS-5细胞之间形成的TNTs中发现荧光标记的线粒体[24]，证明了线粒体通过TNTs从MSCs转移至CML细胞中。Burt等[25]研究表明，B-ALL中线粒体也是沿TNTs途径转移（图2），阻断TNTs形成均可显著抑制线粒体的转移。同时，在T-ALL细胞与BMSCs中共培养发现，使用内吞抑制剂、缝隙连接阻断剂对线粒体转移无明显影响，但TNT抑制剂则明显阻断了线粒体转移，线粒体的转移数目显著降低[26]，表明TNTs亦是T-ALL细胞与BMSCs之间发生线粒体转移的途径（图3）。

K562细胞与HS-5细胞的延时研究揭示了在CML细胞与MSCs移位和直接接触后几分钟内形成细胞间TNTs[24]。Moschoi等[22]所观察到的，与非黏附于BMSCs的AML细胞相比，黏附于BMSCs的AML细胞系和原代AML细胞在AraC处理后存活，AML细胞线粒体摄取明显增加；在共培养过程中阻止BMSCs与AML细胞或B-ALL细胞的直接接触阻断了线粒体的转移[23,25]。Wang等[26]的结果也表明大多数Jurkat细胞与MSCs粘附，进一步实验发现与共培养体系中T细胞的黏附分子ICAM-1水平显著升高相关，并且抗ICAM-1处理明显抑制了从Jurkat细胞到MSCs的线粒体转移。目前关于TNTs形成的机制有两种，第一种机制高度依赖于细胞的移动性和细胞接触，当细胞在空间上彼此接近，TNTs就会发生，但细胞的反向运动可能导致TNTs断裂。这一过程也可以在时间上进行调节，因为TNTs的形成需要持续几分钟的细胞间接触[46]。第二种机制是含有肌动蛋白细丝的膜突起从供体细胞延伸和融合到靶细胞的细胞膜上，不依赖于细胞移动性或密切接触[47]。目前认为，白血病细胞与MSCs直接接触介导了细胞间线粒体转移，可能与TNTs形成的第一种机制相关。

4　BMSCs线粒体转移与白血病细胞耐药

AML细胞与BMSCs共培养时，LIC可从BMSCs中摄取线粒体，与非LIC亚群相比，LIC生存能力更

高，对AraC诱导的凋亡表现出抵抗力，具有更好的复制潜能；并用AraC、ETO、Doxo作用于BMSCs与AML细胞共培养体系，部分AML细胞可抵抗化疗药物的细胞毒性作用，并且能够继续复制存活[22]。对于有线粒体的普通体细胞，由葡萄糖转变而来的丙酮酸在氧含量正常时进入三羧酸循环，在缺氧时转变为乳酸来产生三磷酸腺苷（ATP），但对于肿瘤细胞，无论氧含量如何，丙酮酸主要转变为乳酸来产生ATP，由此获得更高的糖酵解能力，即Warburg效应[48]。一般认为Warburg效应让肿瘤细胞获得生长优势并逃避凋亡、促进肿瘤转移[49]，但是癌细胞也可通过“逆Warburg效应”诱导基质细胞产生肿瘤代谢物，以促进其新陈代谢[50]。AML细胞被证实通过“逆Warburg效应”，依赖线粒体氧化磷酸化（OXPHOS）代谢诱导BMSCs产生肿瘤代谢物，以促进其代谢生长[51-52]。在AML细胞与MS-5细胞共培养后，AML细胞ATP总量增加了4.5倍，而与线粒体缺陷和呼吸干扰处理的MS-5细胞共培养后其ATP总量并未发生改变；此外，即使AML细胞在与MS-5细胞分离后的24 h内，这种代谢仍保持不变；然而，当阻断线粒体转移时，AML细胞ATP产量则未发生改变[22]。另外，与BMSCs共培养后，AML细胞与对照细胞相比基础和最大线粒体呼吸增加[23]。证实了通过将BMSCs中线粒体转移至AML细胞中，AML细胞OXPHOS增加，促进其代谢生长，有助于快速增殖的AML细胞的能量需求。

同时在建立的NOX-2敲除的人AML细胞小鼠模型中，因为线粒体转移数目较未敲除NOX-2显著减少，AML细胞骨髓植入减少，疾病进展减缓，小鼠的存活率显著提高[23]。表明线粒体转移促进了AML细胞的存活、增殖、复发和对化疗药物的耐药性。在CML中，研究证实从MSCs中摄取线粒体与增强对伊马替尼诱导的凋亡的保护相关，但在线粒体转移的CML细胞中使用伊马替尼，CML细胞存活的比率仍然很低（低于4%），这表明线粒体转移可能不是伊马替尼应答的关键救援机制[24]。研究发现线粒体可从BMSCs转移至B-ALL细胞中，降低AraC、DNR、VCR驱动的细胞死亡；然而，阻断BMSCs向B-ALL细胞的线粒体转移可以恢复化疗药物对B-ALL细胞的细胞毒性作用[25]。在T-ALL中，已有研究证实，MSCs通过ERK途径降低T-ALL细胞线粒体ROS水平，从而保护T-ALL细胞免受化疗药物的影响；抑制ERK的激活则会增加线粒体ROS水平和T-ALL细胞的细胞死亡率[53]，表明MSCs可通过降低T-ALL细胞线粒体ROS水平来保护T-ALL细胞。同样在Wang等[26]的研究中发现，在AraC、MTX作用的条件下T-ALL细胞与BMSCs共培养时，随着线粒体从Jurkat细胞转移到BMSCs中，化疗药物诱导的T-ALL细胞中升高的ROS水平也随之降低，DNA损伤也减少；阻断T-ALL细胞与BMSCs间的线粒体转移，则增加了AraC、MTX作用下T-ALL细胞中线粒体ROS水平，细胞凋亡率增加，细胞活力降低，说明了线粒体转移增加了BMSCs保护T-ALL细胞免受化疗药物细胞毒性的能力。

BMME可为白血病细胞在化疗药物作用下提供庇护环境，BMSCs支持白血病细胞的存活并导致化疗耐药[18,21]，其中的一个机制可能就是BMSCs与白血病细胞之间的线粒体转移，从而保护其免受化疗药物影响。此外，这也可能与化疗后微小残留疾病（minimal residual disease，MRD）相关，存在于MRD中的具有干细胞特征的LSC被认为是复发起始的起点[54-55]。可以假设白血病在化疗后，MDR中LSC发生了线粒体转移，从而导致化疗耐药并进一步增殖、复发。这些研究表明线粒体转移是导致白血病细胞化疗耐药的一种新机制，但具体分子生物学机制尚不明确。

5 结语

综上，BMSCs与白血病细胞间存在线粒体转移。化疗药物及化疗药物作用于白血病细胞引起的氧化应激增加、以及NOX-2驱动线粒体ROS增加均是线粒体转移的触发信号，但具体触发转移的详细机制及下游信号是如何进行转导的，目前仍不清楚。目前研究发现白血病细胞与BMSCs之间的线粒体转移的方式主要为黏附介导的TNTs及细胞内吞途径。线粒体不仅从BMSCs转移至白血病细胞中，增加其呼吸代谢能力，同时白血病细胞中功能障碍的线粒体亦可转移至BMSCs中，从而降低白血病细胞内的ROS水平，并均可导致白血病细胞的存活、增殖能力增加和对化疗的耐药性，但如何介导耐药的具体分子生物学机制仍不明确，待进一步研究。研究发现达雷妥尤单抗（daratumumab）可阻断BMSCs中线粒体向AML细胞中转移，抑制AML的代谢能力，从而抑制AML细胞的增殖，并在AML小鼠模型中得以证明[56]，因此，可以从驱动因素、转移途径等方面靶向阻断BMSCs与白血病细胞之间的线粒体转移从而达到逆转白血病细胞耐药的目的。

参 考 文 献

[1] Chandel NS. Mitochondria[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2021, 13(3): a040543.

[2] Rizwan H, Pal S, Sabnam S, *et al*. High glucose augments ROS generation regulates mitochondrial dysfunction and apoptosis via stress signalling cascades in keratinocytes[J]. Life Sci, 2020, 241: 117148.

[3] Gao X, Li XF, Ho CT, *et al*. Cocoa tea (Camellia ptilophylla) induces mitochondria-dependent apoptosis in HCT116 cells via ROS generation and PI3K/Akt signaling pathway[J]. Food Res Int, 2020, 129: 108854.

[4] Conklin KA. Cancer chemotherapy and antioxidants[J]. J Nutr, 2004, 134(11): 3201S-3204S.

[5] He H, Wang CQ, Liu G, *et al*. Isobavachalcone inhibits acute myeloid leukemia: Potential role for ROS-dependent mitochondrial apoptosis and differentiation[J]. Phytother Res, 2021, 35(6): 3337-3350.

[6] Terraza-Aguirre C, Campos-Mora M, Elizondo-Vega R, *et al*. Mechanisms behind the immunoregulatory dialogue between mesenchymal stem cells and th17 cells[J]. Cells, 2020, 9(7): 1660.

[7] Murray LMA, Krasnodembskaya AD. Concise review: intercellular communication via organelle transfer in the biology and therapeutic applications of stem cells[J]. Stem Cells, 2019, 37(1): 14-25.

[8] 郭向华, 弓建华. 线粒体转移引起肿瘤细胞阿霉素耐药的机制研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(23): 2312-2315.

[9] Liu DL, Gao YS, Liu J, *et al*. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 65.

[10] Ren DB, Zheng P, Zou SF, *et al*. GJA1-20K enhances mitochondria transfer from astrocytes to neurons via Cx43-TnTs after traumatic brain injury[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021.

[11] Yuan YJ, Yuan LH, Li L, *et al*. Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells to macrophages restricts inflammation and alleviates kidney injury in diabetic nephropathy mice via PGC-1α activation[J]. Stem Cells, 2021, 39(7): 913-928.

[12] Guo YS, Chi XP, Wang YF, *et al*. Mitochondria transfer enhances proliferation, migration, and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cell and promotes bone defect healing[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 245.

[13] Boise LH, Shanmugam M. Stromal support of metabolic function through mitochondrial transfer in multiple myeloma[J]. Cancer Res, 2019, 79(9): 2102-2103.

[14] Ippolito L, Morandi A, Taddei ML, *et al*. Cancer-associated fibroblasts promote prostate cancer malignancy via metabolic rewiring and mitochondrial transfer[J]. Oncogene, 2019, 38(27): 5339-5355.

[15] Yang Y, Zhong FF, Huang XM, *et al*. High expression of HOXA5 is associated with poor prognosis in acute myeloid leukemia[J]. Curr Probl Cancer, 2021, 45(3): 100673.

[16] Al-Abbas NS, Shaer NA. Combination of coumarin and doxorubicin induces drug-resistant acute myeloid leukemia cell death[J]. Heliyon, 2021, 7(3): e06255.

[17] Tamiro F, Weng AP, Giambra V. Targeting leukemia-initiating cells in acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Res, 2021.

[18] Lefort S, Maguer-Satta V. Targeting BMP signaling in the bone marrow microenvironment of myeloid leukemia[J]. Biochem Soc Trans, 2020, 48(2): 411-418.

[19] Shafat MS, Gnaneswaran B, Bowles KM, *et al*. The bone marrow microenvironment - home of the leukemic blasts[J]. Blood Rev, 2017, 31(5): 277-286.

[20] Liu H, Yi X, Tu ST, *et al*. Kaempferol promotes BMSC osteogenic differentiation and improves osteoporosis by downregulating miR-10a-3p and upregulating CXCL12[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 520: 111074.

[21] Hou DY, Wang B, You RL, *et al*. Stromal cells promote chemoresistance of acute myeloid leukemia cells via activation of the IL-6/STAT3/OXPHOS axis[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(21): 1346.

[22] Moschoi R, Imbert V, Nebout M, *et al*. Protective mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to acute myeloid leukemic cells during chemotherapy[J]. Blood, 2016, 128(2): 253-264.

[23] Marlein CR, Zaitseva L, Piddock RE, *et al*. NADPH oxidase-2 derived superoxide drives mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to leukemic blasts[J]. Blood, 2017, 130(14): 1649-1660.

[24] Kolba MD, Dudka W, Zaręba-Kozioł M, *et al*. Tunneling nanotube-mediated intercellular vesicle and protein transfer in the stroma-provided imatinib resistance in chronic myeloid leukemia cells[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11): 817.

[25] Burt R, Dey A, Aref S, *et al*. Activated stromal cells transfer mitochondria to rescue acute lymphoblastic leuke-

mia cells from oxidative stress[J]. Blood, 2019, 134(17): 1415-1429.

[26] Wang JC, Liu X, Qiu Y, *et al*. Cell adhesion-mediated mitochondria transfer contributes to mesenchymal stem cell-induced chemoresistance on T cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 11.

[27] Usmani S, Sivagnanalingam U, Tkachenko O, *et al*. Support of acute lymphoblastic leukemia cells by nonmalignant bone marrow stromal cells[J]. Oncol Lett, 2019, 17(6): 5039-5049.

[28] Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative stress in cancer[J]. Cancer Cell, 2020, 38(2): 167-197.

[29] Guo ZW, Meng Y, Zhai XM, *et al*. Translated long non-coding ribonucleic acid ZFAS1 promotes cancer cell migration by elevating reactive oxygen species production in hepatocellular carcinoma[J]. Front Genet, 2019, 10: 1111.

[30] Hamza AA, Heeba GH, Hamza S, *et al*. Standardized extract of ginger ameliorates liver cancer by reducing proliferation and inducing apoptosis through inhibition oxidative stress/ inflammation pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134: 111102.

[31] Robinson AJ, Davies S, Darley RL, *et al*. Reactive oxygen species rewires metabolic activity in acute myeloid leukemia[J]. Front Oncol, 2021, 11: 632623.

[32] Zhou FL, Zhang WG, Wei YC, *et al*. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia[J]. J Biol Chem, 2010, 285(20): 15010-15015.

[33] Ghezzi P, Mooradian AD. Demystifying oxidative stress[J]. Handb Exp Pharmacol, 2021, 264: 3-26.

[34] Urao N, Inomata H, Razvi M, *et al*. Role of nox2-based NADPH oxidase in bone marrow and progenitor cell function involved in neovascularization induced by hindlimb ischemia[J]. Circ Res, 2008, 103(2): 212-220.

[35] Zampieri LX, Silva-Almeida C, Rondeau JD, *et al*. Mitochondrial transfer in cancer: a comprehensive review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6): 3245.

[36] Soundara Rajan T, Gugliandolo A, Bramanti P, *et al*. Tunneling nanotubes-mediated protection of mesenchymal stem cells: an update from preclinical studies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3481.

[37] Sinclair KA, Yerkovich ST, Hopkins PMA, *et al*. Characterization of intercellular communication and mitochondrial donation by mesenchymal stromal cells derived from the human lung[J]. Stem Cell Res Ther, 2016, 7(1): 91.

[38] Montay-Gruel P, Zhu YF, Petit B, *et al*. Extracellular vesicles for the treatment of radiation-induced normal tissue toxicity in the lung[J]. Front Oncol, 2020, 10: 602763.

[39] Li HY, Wang C, He T, *et al*. Mitochondrial transfer from bone marrow mesenchymal stem cells to motor neurons in spinal cord injury rats via gap junction[J]. Theranostics, 2019, 9(7): 2017-2035.

[40] Norris RP. Transfer of mitochondria and endosomes between cells by gap junction internalization[J]. Traffic, 2021, 22(6): 174-179.

[41] Zhang LN, Zhang DD, Yang L, *et al*. Roles of cell fusion between mesenchymal stromal/stem cells and malignant cells in tumor growth and metastasis[J]. FEBS J, 2021, 288(5): 1447-1456.

[42] Drab M, Stopar D, Kralj-IgličV, *et al*. Inception mechanisms of tunneling nanotubes[J]. Cells, 2019, 8(6): 626.

[43] Rustom A, Saffrich R, Markovic I, *et al*. Nanotubular highways for intercellular organelle transport[J]. Science, 2004, 303(5660): 1007-1010.

[44] Vignais ML, Caicedo A, Brondello JM, *et al*. Cell connections by tunneling nanotubes: effects of mitochondrial trafficking on target cell metabolism, homeostasis, and response to therapy[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 6917941.

[45] Dupont M, Souriant S, Lugo-Villarino G, *et al*. Tunneling nanotubes: intimate communication between myeloid cells[J]. Front Immunol, 2018, 9: 43.

[46] Sowinski S, Jolly C, Berninghausen O, *et al*. Membrane nanotubes physically connect T cells over long distances presenting a novel route for HIV-1 transmission[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(2): 211-219.

[47] Hase K, Kimura S, Takatsu H, *et al*. M-sec promotes membrane nanotube formation by interacting with ral and the exocyst complex[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(12): 1427-1432.

[48] Ruiz-Iglesias A, Mañes S. The importance of mitochondrial pyruvate carrier in cancer cell metabolism and tumorigenesis[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(7): 1488.

[49] Kobayashi Y, Banno K, Kunitomi H, *et al*. Warburg effect in gynecologic cancers[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(3): 542-548.

[50] Benny S, Mishra R, Manojkumar MK, *et al*. From warburg effect to reverse warburg effect; the new horizons of anti-cancer therapy[J]. Med Hypotheses, 2020, 144: 110216.

[51] Suganuma K, Miwa H, Imai N, *et al*. Energy metabolism of leukemia cells: glycolysis versus oxidative phosphorylation[J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51 (11): 2112-2119.

[52] Baccelli I, Gareau Y, Lehnertz B, *et al*. Mubritinib targets the electron transport chain complex I and reveals the landscape of OXPHOS dependency in acute myeloid leukemia[J]. Cancer Cell, 2019, 36(1): 84-99.e8.

[53] Cai JY, Wang JC, Huang YN, *et al*. ERK/Drp1-dependent mitochondrial fission is involved in the MSC-induced drug resistance of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(11): e2459.

[54] van Gils N, Denkers F, Smit L. Escape from treatment; the different faces of leukemic stem cells and therapy resistance in acute myeloid leukemia[J]. Front Oncol, 2021, 11: 659253.

[55] Griessinger E, Moschoi R, Biondani G, *et al*. Mitochondrial transfer in the leukemia microenvironment[J]. Trends Cancer, 2017, 3(12): 828-839.

[56] Mistry JJ, Moore JA, Kumar P, *et al*. Daratumumab inhibits acute myeloid leukaemia metabolic capacity by blocking mitochondrial transfer from mesenchymal stromal cells[J]. Haematologica, 2021, 106(2): 589-592.

专 家 简 介



刘文君,西南医科大学二级教授,医学博士,博士研究生导师。现任附属医院儿科主任兼临床儿科学教研室主任、四川省出生缺陷临床医学研究中心主任。享受国务院特殊津贴专家、四川省“天府万人计划”-天府名医、四川省学术和技术带头人、四川省卫生健康首席专家、四川省有突出贡献的优秀专家、四川省卫生计生领军人才。四川省儿科学专委会前任主委,中华医学会儿科学分会全国委员、血液学组、肿瘤学组委员,中国医师协会儿科医师分会全国委员,中国医师协会毕业后医学教育儿科专委会委员,中国研究型医院协会儿科分会常委,四川省医学会理事。《中国实用儿科杂志》、《中华实用儿科临床杂志》、《西南医科大学学报》等8种杂志编委。以第一作者或通讯作者发表学术论文211篇,其中,SCI收录33篇。主编、副主编或参编儿科学规划教材和专著20册。承担各级课题10余项,获四川省科技进步奖3项(第一),四川省高等教育成果一等奖1项。培养硕士研究生56名,联合培养博士研究生3名。