doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2026.09.002

• 学术动态 •

胶质细胞向神经元的线粒体转移抵御周围神经病变

编者按 线粒体通过隧道纳米管、细胞外囊泡等途径实现功能性跨细胞递送，参与组织损伤修复及稳态调控，是近年来发现的重要细胞间通讯机制。卫星胶质细胞 (satellite glial cells, SGCs) 在背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 内紧密包裹感觉神经元胞体，形成结构与功能高度耦合的神经-胶质单元，在痛觉信号的调控中发挥关键作用。DRG 的初级感觉神经元具有长轴突，对线粒体能量供给的需求尤为迫切，但初级感觉神经元如何维持其线粒体供给的机制尚不明确。杜克大学纪如荣教授团队利用小鼠模型和人的 DRG 组织，通过体外、离体和在体等一系列研究，首次揭示：SGCs 可通过肌球蛋白 10 (MYO10) 依赖的隧道纳米管 (tunnelling nanotubes, TNTs)，向 DRG 感觉神经元主动转移功能性线粒体。这一机制是维持神经元能量稳态、逆转感觉神经元过度兴奋、进而缓解慢性疼痛的关键机制。该研究不仅确立了能量修复在慢性疼痛领域的全新研究视角，也为糖尿病痛、化疗痛等难治性慢性疼痛提供了极具价值的临床转化依据与治疗靶点。

摘 要 DRG 的初级感觉神经元具有长轴突，对线粒体的需求极高，线粒体功能障碍已被证实与糖尿病及化疗引起的周围神经病变相关。然而，初级感觉神经元如何维持其线粒体供给的机制仍不明确。DRG 中的 SGCs 包绕感觉神经元胞体，调控神经元活动与疼痛。该研究通过在体外 (in vitro)、离体 (ex vivo) 及在体 (in vivo) 实验证实 SGCs 可通过自身表达的 MYO10 形成 TNTs，将线粒体转移至 DRG 感觉神经元。扫描电镜与透射电镜结果显示，小鼠及人的 DRG 均存在 SGCs 与感觉神经元之间的 TNTs 样超微结构。阻断正常小鼠的线粒体转移会导致神经退行性变，并引发神经病理性疼痛。单核 RNA 测序与原位杂交结果显示，*MYO10* 在人的 SGCs 高表达。在糖尿病病人 DRG 的 SGCs 中，*MYO10* 下调，且向神经元转移线粒体的能力降低。将人源 SGCs 过继移植到小鼠 DRG，可通过依赖 MYO10 的方式对周围神经病变发挥保护作用。该研究揭示了外周胶质细胞的一项此前未被发现的功能，为理解糖尿病小纤维神经病变机制提供了新的视角，也为神经病理性疼痛的临床治疗提供了新思路。

一、研究背景

背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG) 内的初级感觉神经元为假单极神经元，具有较长的周围突，可支配皮肤等靶器官。这些神经元感知痛、温、触及本体感觉，并通过动作电位将信号传递至中枢神经系统。神经元活动（如动作电位快速发放）依赖于精密调控的线粒体功能。人的 DRG 感觉神经元周围突在坐骨神经中可延伸到 100 cm。这种超长的轴突结构，以及其在皮肤中的广泛终末分支，使得线粒体的运输与精准递送面临巨大挑战。这带来一个核心问题：单个 DRG 神经元是如何产生并维持足量的线粒体以支持其活动并促进轴突再生的。

卫星胶质细胞 (satellite glial cells, SGCs) 形态独特，紧密包裹着 DRG 神经元胞体。然而，在生理或神经病理状态下，SGCs 与感觉神经元之间的精细结构连接仍缺乏清晰的认识。线粒体常因其能量供给功能而被称为细胞“动力工厂”，传统观点认为线粒体仅在自身的细胞内生成并维持功能。然而，越来越多证据表明线粒体可在细胞间转移。例如，近期体外实验观察到的细胞之间存在着被称作隧道纳米管 (tunnelling nanotubes, TNTs) 的特殊结构，参与小胶质细胞之间、干细胞到血管内皮细胞，以及干细胞到 T 细胞的线粒体转移。尽管这些发现强调了不同细胞间的动态互作及线粒体转移在多种生理与病理过程中的作用，但其细胞特异性机制仍不明确，且缺乏在体证据。

二、研究结果

1. 小鼠 SGCs 向感觉神经元的线粒体转移

为了在体外研究 SGCs 向感觉神经元的线粒体转移过程，研究者分别制备了原代培养的 SGCs 与神

经元。使用 FABP7、Kir4.1、AQP4、Connexin 43 和谷氨酰胺合成酶等多种经典 SGCs 标志物对原代培养的小鼠 SGCs 进行免疫染色。在细胞培养的第 5 天，94.9%～97.1% SGCs 的上述标志物染色呈阳性，验证了原代培养 SGCs 的纯度。随后，使用 MitoTracker Deep Red 对 SGCs 线粒体进行标记，并与来自 *Trpv1*:Ai9 小鼠 DRG 的原代感觉神经元（未进行 MitoTracker 标记）共培养，24 小时后进行成像观察。令人意外的是，在 SGCs 及 *Trpv1*:Ai9 阳性神经元中均检测到线粒体荧光信号，表明线粒体可以从 SGCs 转移至感觉神经元。进一步观察发现，SGCs 与神经元之间可形成长度超过 30 μm 的 TNTs，且内含线粒体。定量分析显示，83.3% 的 DRG 神经元可从 SGCs 获得线粒体，但仅 31.3% 的神经元能观察到明显的 TNTs。共培养体系的活细胞成像显示，TNTs 为短暂形成的结构，可在数十分钟内解体，这或许可以解释 TNTs 阳性神经元比例相对较低的现象。为确定线粒体转移是否依赖神经元的内在电活动，使用河豚毒素 (tetrodotoxin, TTX) 阻断神经元电压门控钠通道。结果表明 TTX 可减少线粒体转移，但并不影响 SGCs 与神经元之间总体 TNTs 形成比例。总的来说：SGCs 以神经元活动依赖性地向 DRG 神经元转移线粒体。

既往研究提出线粒体转移主要有三种机制：① TNTs 的形成，这个过程被细胞松弛素 B (cytochalasin B, CytoB) 破坏；②受体细胞通过内吞/内化作用摄取线粒体；③线粒体通过缝隙连接进行转移，并可被甘珀酸 (carbenoxolone, CBX) 阻断。研究者采用药理学干预方法对上述机制进行检验，CytoB 和 Y-27632（一种抑制伪足及 TNTs 形成的 Rho 激酶抑制剂）均可阻断线粒体转移。此外，内吞抑制剂 Pitstop2 与缝隙连接阻断剂 CBX 也可抑制线粒体转移。CytoB、Y-27632 与 CBX 还可进一步抑制 SGCs 与神经元之间 TNTs 的形成。综上所述，体外结果支持 SGCs 向感觉神经元的线粒体转移由 TNTs、内吞作用及缝隙连接共同介导。

为离体验证线粒体转移现象，研究者将 MitoTracker 标记的 SGCs 与完整 DRG 组织共培养，可见大量 TNTs 在标记的 SGCs 与 DRG 细胞（神经元、邻近 SGCs）之间形成。在共培养体系加入 CytoB 后，SGCs 向 DRG 的线粒体转移受到抑制。既往研究表明，小鼠 DRG 中巨噬细胞向神经元的线粒体转移有助于缓解急性炎症性疼痛。将巨噬细胞与完整 DRG 组织共培养，结果显示巨噬细胞同样可向 DRG 神经元转移线粒体。上述体外及离体实验共同证实 SGCs 可向感觉神经元转移线粒体。

为获得 DRG 内 TNTs 的三维超微结构，研究者使用扫描电镜在 SGCs 表面发现大量细胞外基质样结构 (ECM-LS)，这可为神经元提供额外的结构支撑。更重要的是，观察到连接相邻细胞的 TNTs 样结构，可见大量囊泡样突起。为进一步呈现 SGCs 与神经元的精细连接结构，对水平半切处理的 DRG 组织进行扫描电镜成像，在小鼠 DRG 中观察到 SGCs 与神经元之间的 TNTs 样结构中可见与线粒体大小相符的膨大结构。值得注意的是，化疗诱导的周围神经病变 (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN) 模型中，SGCs 与神经元之间 TNTs 样结构形成受损，表现为紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 处理后细胞间隙增大、TNTs 样结构数量减少。上述结果表明，外周 DRG 中存在介导线粒体转移的 TNTs 样结构，且易受 CIPN 等神经退行性病变的影响。进一步使用结构光照明显微镜对 SGCs 线粒体进行高分辨观察。线粒体长度定量显示，PTX 处理后长度小于 2 μm 的短线粒体数量增加。短线粒体增加常与细胞应激相关，这说明 PTX 处理可直接诱导 SGCs 线粒体功能障碍。为验证 TNTs 内是否存在线粒体，对小鼠 DRG 70 nm 切片进行透射电镜观察，发现 SGCs 与神经元之间存在光滑的 TNTs 样结构，其内可见线粒体与囊泡样结构。上述超微结构证据证实：DRG 中 SGCs 与感觉神经元之间存在包含线粒体与囊泡运输物的 TNTs 样结构。

2. 体内 SGCs 向神经元的线粒体转移

为研究体内 SGCs 向感觉神经元的线粒体转移，将 MitoTag 小鼠（线粒体外膜表达 eGFP）与 *Aldh1l1-cre*^{ERT2} 小鼠杂交，以实现 SGCs 特异性诱导表达 MitoTag。连续 5 天给予他莫昔芬以诱导 Cre 重组酶活性后，在第 5 天与第 10 天进行 DRG 取材。不给予他莫昔芬的小鼠未检测到 MitoTag 荧光信号；而给予他莫昔芬诱导的小鼠在上述两个时间点，MitoTag 信号均可见于 FABP7 标记的 SGCs 中。MitoTag 信号随时间明显增强：第 5 天约 2.9% 的 DRG 神经元呈阳性，而第 10 天约 23.0% 的 DRG 神经元呈阳性。该信号与线粒体标志物 TOM20 共定位，进一步证实其线粒体属性，表明 SGCs 向感觉神经元的线粒体转移具有时间依赖性。为探究亚细胞机制，鞘内给予 CytoB 以抑制肌动蛋白聚合，观察到 DRG 神经元中的 MitoTag 信号下降，而 SGCs 中的 MitoTag 表达依然存在。同样，鞘内注射内吞抑制剂 Pitstop2 后，SGCs 向神经元的线粒体转移也出现部分减少。随后，检测了病理状态下线粒体转移是

否发生改变。在链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的糖尿病神经病理性疼痛模型中，提前给予 STZ 可有效抑制 SGCs 向神经元的线粒体转移，如果在他莫昔芬诱导之后给予 STZ 则不产生作用。足底注射完全弗氏佐剂 (complete Freund's adjuvant, CFA) 可诱发炎性疼痛，但并未改变接受线粒体转移的神经元比例。

神经元激活与动作电位发放高度依赖线粒体功能，而神经损伤后异常的神经元活动可导致神经病理性疼痛。为研究神经元活动与线粒体转移的关系，在小鼠首次注射他莫昔芬当日建立坐骨神经分支选择性损伤 (spared nerve injury, SNI) 模型，并在术后第 5 天收集 DRG 组织进行检测。结果显示，同侧 $L_{4\text{-}5}$ DRG 中 MitoTag 阳性神经元比例明显高于对侧。此外，在轴突中也可观察到 eGFP 阳性线粒体信号，这表明线粒体可能从神经元胞体进一步运输至轴突末梢。为验证线粒体转移对神经元过度兴奋的依赖性，在 SNI 手术时使用含布比卡因的聚酯脲薄膜包裹坐骨神经，以实现持续性神经阻滞。该神经阻滞可将 SNI 小鼠的机械痛阈提高至造模前基线水平以上。但在神经阻滞条件下，同侧与对侧 DRG 中 MitoTag 阳性神经元比例无显著差异，提示线粒体转移依赖神经活动。而 SGCs 内仍存在线粒体信号，提示神经阻滞主要影响线粒体转移而非线粒体的生物合成。综上所述，SGCs 向神经元的线粒体转移受神经元活动调控，并受特定病理状态影响。

鉴于脊髓星形胶质细胞在生理与病理性疼痛中的调控作用，研究者进一步采用 *Aldh1l1-cre*^{ERT2} 系统评估脊髓内星形胶质细胞是否向神经元转移线粒体。结果显示，在给予他莫昔芬诱导后第 5、10 天均未观察到星形胶质细胞向脊髓神经元转移线粒体，但 MitoTag 可清晰标记单个星形胶质细胞的形态轮廓，在未给予他莫昔芬注射的对照小鼠中未检测到 MitoTag 信号。脊髓扫描电镜观察显示存在纤毛样结构，但未发现星形胶质细胞与神经元之间或星形胶质细胞相互之间的管状连接结构。

为评估线粒体转移的方向性，将 MitoTag 小鼠与 *Advillin-cre* 小鼠杂交，使感觉神经元特异性表达 MitoTag。该方法使 DRG 神经元呈现强 MitoTag 信号，而 FABP7 标记的 SGCs 中仅检测到微量信号，这提示线粒体主要由 SGCs 向神经元单向转移。与此同时，神经元向 DRG 内巨噬细胞（以 IBA1 标记）的线粒体转移同样有限。进一步使用 *Cx3cr1-cre*^{ERT2} 在巨噬细胞中诱导 MitoTag 表达，也未检测到巨噬细胞向感觉神经元的线粒体转移。上述体内结果共同证实：在此实验条件下，线粒体可由 SGCs 向感觉神经元进行特异性单向转移。

为研究 SNI 术后神经元过度活跃与线粒体转移的关系，在 DRG 离体钙成像实验中使用 jRGECO1a（一种高灵敏红色荧光钙指示剂）。在 *Aldh1l1*:MitoTag 小鼠出生当日向腹腔注射编码 jRGECO1a 的腺相关病毒 (AAV-MaCPNS2-Syn-jRGECO1a)。出生 4 周后进行 SNI 手术并给予 5 次他莫昔芬注射，随后取 $L_{4\text{-}5}$ DRG 进行离体钙成像实验。结果显示 jRGECO1a 荧光信号在多数小直径 DRG 神经元中呈阳性，且该信号主要定位于 MitoTag 阴性神经元。在 SNI 组共分析的 334 个神经元中，仅有 3 个 (< 1%) 呈 MitoTag 与 jRGECO1a 双阳性神经元。在正常对照组中，MitoTag 与 jRGECO1a 信号强度均维持在较低水平，且二者无共定位现象。细胞体积分析显示，MitoTag 阳性信号多见于大中型神经元，而 jRGECO1a 阳性信号多见于中小型神经元。作为阳性对照，KCl 去极化可在不同体积神经元中诱发 jRGECO1a 响应，证实该标记方法本身无细胞大小选择性。

综上表明，SNI 可诱发小直径神经元过度兴奋，SGCs 介导的线粒体转移可能优先保护大中型神经元，防止其在神经损伤后过度兴奋。此机制可能与神经病理性疼痛的小纤维神经病变有关。

3. MYO10 调控 TNTs 形成与疼痛

TNTs 为富含丝状肌动蛋白 (F-actin) 而缺乏微管结构的细胞间通道，具备良好的弹性。扫描电镜与冷冻电镜超微结构发现 TNTs 中存在 MYO10。与之相符，对已发表的小鼠 DRG 单细胞 RNA 测序数据集进行二次分析显示，编码 MYO10 的基因 *Myo10* 在 SGCs 中大量富集。免疫染色证实 MYO10 在小鼠 SGCs 中表达，并与 SGCs 标志物 FABP7 共定位。为明确 MYO10 在 TNTs 形成中的作用，采用特异性小干扰 RNA 在培养的 SGCs 中敲低 *Myo10* 基因的表达，并与 DRG 神经元共培养。免疫细胞化学结果显示 MYO10 表达于 SGCs 以及连接神经元的 TNTs 结构中。敲低 *Myo10* 基因可降低 MYO10 荧光信号，减少 TNTs 数量，并抑制线粒体转移。随后，体内实验进一步验证：在 *Aldh1l1*:MitoTag 小鼠 DRG 显微注射靶向 *Myo10* 的 siRNA 或对照 siRNA。结果显示 *siMyo10* 可抑制线粒体转移，在第 3 天即降低小鼠机械痛阈，并破坏 DRG 的 TNTs 样结构。为进一步评估 MYO10 与疼痛的关系，利用先前构建的 *Myo10* 敲除小鼠 (tm1d) 进行分析。由于纯合缺失具有半致死性并常伴露脑畸形，因此采用杂合 (*Myo10*$^{+/-}$) 小鼠进行行为学与形态学分析。

与野生型对照相比，*Myo10*$^{+/-}$ 小鼠表现出更高的机械痛与热痛敏感性。扫描电镜显示，*Myo10* 敲低后 SGCs 与神经元之间的间隙增宽，TNTs 样结构减少。综上表明，MYO10 对 TNTs 形成、线粒体转移以及 SGCs-神经元联系至关重要，即便部分缺失也会破坏 TNTs 形成并促进痛觉过敏。

为验证 TNTs 在体内的作用，向 DRG 注射 MitoTracker，可在神经元与 SGCs 中观察到标记信号，但经 CytoB 处理后 MitoTracker 信号强度降低且被标记的神经元比例减少，进一步证实 TNTs 在体内线粒体转移中的关键作用。为评估线粒体健康状态，用 PTX 处理 SGCs 后与健康神经元共培养。JC-1 聚集体信号（反映线粒体功能）在 SGCs 与神经元中均降低，提示功能受损的线粒体从 SGCs 转移至神经元，而 CytoB 可阻断 PTX 诱导的该过程。Seahorse 细胞能量代谢分析进一步显示，CytoB 可降低 SGCs-神经元共培养体系的耗氧率 (oxygen consumption rate, OCR)。神经损伤或化疗所致的感觉神经元损害常伴随异常过度兴奋，进而驱动痛觉敏化。PTX 预处理可增强原代 DRG 神经元对辣椒素的钙反应，与 SGCs 共培养可抑制该效应，但 CytoB 处理会消除这种保护作用。类似地，SGCs 可阻止 PTX 诱导的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 升高，但在 CytoB 存在时该保护作用消失。此外，辣椒素受体拮抗剂 capsazepine 抑制上述所有辣椒素引发的 DRG 神经元的钙反应，证实了 TRPV1 受体特异性。综上表明，PTX 可增加神经元 ROS 水平并增强其兴奋性；而 SGCs 可通过 TNTs 将线粒体转移至神经元，从而降低 ROS 并抑制神经元过度兴奋。

为探究 SGCs 来源线粒体在神经病理性疼痛中的作用，将 MitoTracker 标记的 SGCs（分别经溶剂对照或 PTX 处理）过继转移至小鼠 DRG 中。结果显示，线粒体信号可在神经元及 GFAP 阳性的 SGCs 中检测到，且该信号可沿脊神经轴突向远端延伸，表明线粒体发生顺向轴突运输。经 PTX 处理的 SGCs 表现出线粒体受损，当将这些功能异常的线粒体转移至神经元后，其无法有效支持轴突内的线粒体运输。为明确功能异常的 SGCs 线粒体是否影响轴突生长，进行了 SGCs-神经元共培养实验。PTX 处理的 SGCs 可抑制轴突生长，而这一效应被 CytoB 逆转，提示与 TNTs 介导的转移相关。在体内，DRG 内注射 CytoB 可诱导剂量依赖性的机械痛敏（持续 1～5 天），该效应与线粒体毒素抗霉素 A 所致结果相似。以上两种处理均可降低表皮内神经纤维 (intraepidermal nerve fibers, IENF) 密度。低剂量 PTX 处理在 2 周后亦可降低 IENF。综上结果表明，化疗可损伤 SGCs，而 SGCs 向神经元的线粒体转移受损会促进 IENF 丢失和 CIPN。

4. 人源 SGCs 中 MYO10 与 TNTs 的作用

小鼠与人 SGCs 具有不同的转录组特征可能阻碍了疼痛治疗的转化。为检验人的 DRG 中是否存在 TNTs 样结构，选取美国国家疾病研究交流中心 (National Disease Research Interchange, NDRI) 提供的健康及糖尿病供体 DRG 组织进行扫描电镜观察。免疫染色证实 FABP7 在 SGCs 中特异性表达，内侧 SGCs 紧密包绕神经元胞体，外侧 SGCs 分布于距神经元 10～20 μm 处。高分辨率扫描电镜显示，SGCs 与神经元之间以及 SGCs 相互之间存在含有囊泡的 TNTs 样连接结构。

为解析人源 SGCs 分子特征，对 2 名供体的 DRG 开展单核 RNA 测序 (snRNA-seq)。对共 11,576 个 DRG 细胞核聚类分析识别出 17 个亚群及 6 类主要细胞类型。SGCs 为人类 DRG 中数量最多的细胞群，占总细胞数的 31.1%，并可依据基因表达谱分为两个亚群（cluster 1 与 cluster 2）。参照既往研究，以 *FABP7* 与 *EDNRB* 的表达作为人源 SGCs 的鉴定标志。*MYO10* 在 SGCs 中显著富集，其表达在 SGCs 中远高于神经元。RNAscope 原位杂交进一步证实 *MYO10* 与 SGCs 标志物 FABP7 在同一细胞中共定位。值得注意的是，与非糖尿病供体相比，糖尿病供体 DRG 中 SGCs 的 *MYO10* 表达下调。

随后，研究者比较了糖尿病与非糖尿病供体人源 DRG 中 SGCs 与 TNTs 的形态学特征。结果显示，糖尿病供体 DRG 表现为神经元-SGCs 间隙增宽（对照组约 0.1 μm，糖尿病组 1～4 μm）、TNTs 形态不规则且表面粗糙，并可见多层排列的 SGCs。对 PTX 处理 2 周后的 CIPN 小鼠进行扫描电镜检测发现，与未处理组或恢复期小鼠相比，SGCs-神经元间隙扩大，TNTs 结构更为清晰。在正常情况下，出现明显间隙的神经元比例不足 8%，而 PTX 处理后约 50% 神经元出现明显间隙。上述结果表明，化疗后神经元-SGCs 分离、间隙扩大及 TNTs 破坏可削弱神经-胶质互作，从而促进周围神经病变。进一步检测糖尿病与非糖尿病供体 DRG 的 SGCs 与神经元之间的线粒体转移。非糖尿病培养体系中，MitoTracker 标记的 SGCs 可通过 TNTs 向神经元转移线粒体；而糖尿病供体 DRG 中转移显著减少。且其从 SGCs 向神经元转移的效率，远高于从神经元向 SGCs 转移的效率。值得注意的是，83.3% 的神经元可获得线粒体，其中 35.3% 与 TNTs 结构相

关联。表明神经元更倾向于从 SGCs 获取线粒体，可能与其高能量需求相关。

5. 过继转移 SGCs 缓解神经病理性疼痛

为探究过继转移健康 SGCs 是否可通过线粒体转移缓解神经病理性疼痛，将来自健康供体的人源 SGCs 注射至糖尿病 *db/db* 小鼠的腰段 DRG 中。结果显示，对 SGCs 采用靶向 *MYO10* 的 siRNA (*siMYO10*) 处理并鞘内注射后，能够完全消除对照 siRNA 处理所带来的机械痛觉过敏减轻和线粒体功能改善的作用。为了进一步验证 MYO10 的功能，将野生型或 $Myo10^{+/-}$ 小鼠来源 SGCs 移植到 PTX 处理的小鼠中并进行行为学测试。野生型小鼠来源的 SGCs 可在 1～2 天内降低机械痛敏，而 $Myo10^{+/-}$ 小鼠来源的 SGCs 则无此效应。上述结果表明：过继转移的 SGCs 可缓解 CIPN 模型小鼠的神经病理性疼痛，且 MYO10 对于 SGCs 通过 TNTs 向神经元转移线粒体至关重要。随后，研究者探究了直接线粒体转移治疗神经病理性疼痛的可行性。将从培养的 SGCs 中分离并经 MitoTracker 标记的线粒体直接注射至 DRG 后，可见其在神经元与 SGCs 内均有分布，且未形成 TNTs 结构。CytoB 对线粒体摄取无影响，而内吞抑制剂 Pitstop2 可降低 MitoTracker 信号，表明内吞作用介导了过继转移线粒体的内化。

分离小鼠原代 SGCs 线粒体，分别经溶剂或线粒体复合体 III 抑制剂 (myxothiazol) 处理后，注射至 PTX 造模小鼠 DRG 中。健康线粒体的转移可缓解小鼠的机械痛，而经 myxothiazol 处理的线粒体转移则消除镇痛效应。条件位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 实验显示，线粒体处理组 CPP 评分显著升高。进一步开展跨物种线粒体转移实验：将来源于非糖尿病与糖尿病供体人源 SGCs 的线粒体分别注射至 PTX 模型小鼠腰段 DRG 中。Seahorse 检测显示，糖尿病供体 SGCs 的基础耗氧率低于非糖尿病对照。健康 SGCs 的线粒体缓解机械痛的效果可持续 2 天，而糖尿病供体来源的线粒体仅产生短暂缓解（约 6 小时）。在 *db/db* 模型小鼠中，转移非糖尿病供体 SGCs 线粒体可有效缓解神经病理性疼痛，并提高后足皮肤 IENF 密度。上述体内结果与体外实验一致，进一步证实了 SGCs 来源的线粒体在治疗神经退行性变与神经病理性疼痛中的潜在应用价值。

三、讨论

该研究提供了从体外、离体到体内的系统性证据，共同证实 DRG 中的 SGCs 可向邻近神经元转移线粒体，进而发挥抵御周围神经病变的保护作用。尽管 TNTs 介导线粒体转移发现于二十年前，但其体内证据仍不充分。研究者通过扫描电镜与透射电镜在小鼠与人 DRG 中观察到含线粒体的 TNTs 样管状结构。此外，还证实了 MYO10 是 DRG 中 SGCs 与神经元之间 TNTs 形成的关键调控因子。原位杂交与 snRNA-seq 均显示 *MYO10* 在 SGCs 中高度富集。基因敲低实验进一步证实 MYO10 介导的 TNTs 形成对体外与体内 SGCs 向神经元的线粒体转移至关重要。除 TNTs 通路外，内吞作用与 Cx43 缝隙连接同样发挥关键作用。含 Cx43 的缝隙连接不仅参与疼痛调控，还可稳定 TNTs 并促进线粒体转移。

线粒体转移参与肥胖、脑卒中、炎症痛及肿瘤等多种疾病进程。该研究表明，SGCs 向神经元的线粒体转移在生理条件下即可发生，而转移失衡可导致神经损伤、CIPN 和糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 小鼠模型中的神经病理性疼痛。线粒体功能障碍作为 CIPN 与 DPN 的重要特征，与感觉异常（如疼痛）密切相关，并伴随 IENF 丢失。该研究结果提供了直接证据：SGCs 向 DRG 神经元胞体的线粒体转移受损足以诱发 IENF 退变与神经病理性疼痛。小纤维神经病变常见于多种慢性疼痛，包括 CIPN、DPN 及纤维肌痛。该研究还发现 SGCs 来源线粒体转移优先作用于中大型神经元，而非小型神经元，从机制层面为小纤维神经病变提供了新的见解。

线粒体是神经退行性疾病与代谢性疾病的重要药物靶点，其功能调控为周围神经病变的治疗提供了新思路。目前提出的增强型功能策略主要包括向 DRG 过继转移 SGCs 或直接递送 SGCs 来源的线粒体。人源线粒体跨物种转移至小鼠 DRG 同样具有保护作用，此现象印证了既往报道的关于跨物种线粒体可实现快速高效融合的观点。该研究的局限性在于 *Aldh1l1* 亦可在其他胶质细胞（如星形胶质细胞）中表达，未来需采用更具 SGCs 特异性的遗传工具。同时需以更高分辨率、特异性更强的电镜技术进一步验证 TNTs 样结构。该研究揭示了一种新的机制，SGCs 通过向感觉神经元转移线粒体来抑制神经病理性疼痛。在小鼠与人 DRG 中证实 TNTs 样超微结构的存在，并阐明 MYO10 介导的线粒体转移是关键的神经保护通路。上述发现为小纤维神经病变的病理机制提供了新的见解，并提示线粒体转移具有潜在的治疗价值。

（Xu J, Li Y, Novak C, *et al*. Mitochondrial transfer from glia to neurons protects against peripheral neuropathy. Nature, 2026, 650(8103):951-960. 同济大学医学院，沈旭晴 译，张玲 校）