

线粒体调控在输血治疗中作用机制概述

赵扬阳, 杨洪军, 李小平¹

输血是临床实践中广泛使用的医疗程序之一^[1],也是现代患者护理的重要组成部分^[2]。与传统的药剂不同,血液制品是复杂的多组分产品。最常见的输血成分是红细胞悬液、血浆和浓缩血小板,全血或粒细胞输注的情况较少^[3]。对于大多数需要输血的患者,血液成分治疗被广泛应用和支持,但在不同的临床环境中,输血人员对什么是适当输血或适当剂量的血液制品仍然存在争议^[4]。这些争议强调了阐明输血治疗作用及诱导不良输血反应机制的重要性,基于近几年来大量的科学和技术发现,越来越多的研究证明线粒体正在成为输血治疗中对供血者和宿主两者具有高度影响力的细胞器。线粒体是细胞内细胞器相互作用的焦点和细胞中重要的响应传感系统,主要与细胞生物能量学和关键细胞过程的调节有关^[5,6]。本综述结合相关文献,总结不同血液成分中线粒体在各类疾病发展及治疗方面的应用,阐述其作为输血治疗方法的应用前景,为临床疾病治疗提供新的策略。

关键词: 线粒体; 输血治疗; 输血不良反应

1. 血小板

线粒体是血小板中的关键细胞器,负责产生大部分用于血小板活化和聚集的 ATP^[7]。在血液中,血小板是循环线粒体的主要来源,血小板成为血液循环中最有效的线粒体储存库^[8]。同时活化血小板的细胞外囊泡含有呼吸和产生能量所需的线粒体机制,影响细胞间相互作用^[9]。越来越多的证据表明,血小板提取的线粒体移植在几种细胞功能障碍和疾病中发挥作用^[10]。血小板线粒体治疗是促进组织修复和再生的有前途的工具,将讨论各类疾病的相关研究来更好地了解其作用机制并优化其在临床环境中的使用。

1.1 神经系统疾病治疗

免疫应答功能障碍被认为是神经系统疾病的突出特征,包括神经退行性疾病、恶性肿瘤、急性神经创伤性损伤和脑缺血/出血性疾病。血小板被过度激活,对中枢神经系统(CNS)的炎症和免疫反应至关重要。线粒体功能障碍不仅导致血小板损伤和细胞凋亡,还会进一步加重免疫反应^[7]。改善线粒体功能有望成为治疗神经系统疾病的有效策略。例如 Ma 等人报道在糖尿病相关认知障碍(DACI)小鼠模型中,血小板衍生的线粒体在脑室内注射后 24 小时内化为海马神经元,通过增加线粒体数量,改善线粒体功能,抑制神经元氧化应激和细胞凋亡,并抑制了海马体中 A β 和 Tau 的积累,缓解了 DACI 小鼠的认知障碍^[11]。

1.2 心脏疾病治疗

线粒体在绝大多数身体细胞的体内平衡中起着关键作用。在心肌中,线粒体占心肌细胞总体积的 30%,血流暂时衰减或阻塞导致心肌细胞缺血严重时改变线粒体结构和功能^[12]。线粒体结构和功能受损后,在血流和氧气输送到心肌恢复后显著降低心肌收缩功能和心肌细胞存活^[12]。基于增加或替换因缺血而受损的线粒体将提供一种机制,在血流恢复后增强细胞功能和细胞救援。在原代心肌细胞中,血小板来源的线粒体移植增加了线粒体膜电位和更大的 ATP 合酶活性和柠檬酸盐合酶活性^[13]。在经历缺氧/复氧(HR)损伤的 SH-SY5Y 细胞中,血小板衍生的线粒体移植显著减轻了线粒体功能障碍和线粒体凋亡途径。这项研究表明,血小板可以作为供体线粒体的现成来源,为缺血/再灌注损伤提供治疗益处^[14]。线粒体移植提供心脏保护的机制显然涉及增强 ATP 的产生和蛋白质组的改变,细胞因子诱导和受损 mtDNA 的替换。

1.3 再生医学

¹ 川北医学院附属医院 输血科 637000

血小板制剂广泛用于临床应用，以促进伤口愈合和组织再生或优化基于间充质干细胞

(Mesenchymal Stem Cells, MSCs) 的疗法^[15]。血小板激活后会释放功能性线粒体,为其新陈代谢提供能量,富血小板血浆(Platelet-rich plasma, PRP)可用作提高间充质干细胞治疗效果的佐剂^[16]。尽管血小板释放的可溶性因子在伤口愈合中的作用是无可争议的,但线粒体在干细胞治疗中的作用尚未明确。研究显示血小板改善 MSCs 再生能力的新机制。他们发现活化的血小板将呼吸功能线粒体释放到 MSC,并且该过程通过提高胞质柠檬酸盐水平和刺激脂肪酸合成来改善 MSC 促血管生成功能,提高间充质干细胞的伤口愈合能力^[17]。此外,Levoux 等人最近的研究表明,活化的血小板来源的线粒体具有向间充质干细胞转移的呼吸能力,并通过代谢重编程刺激间充质干细胞的促血管生成特性,从而促进血管生成和伤口愈合。细胞线粒体内化和能量代谢的机制是线粒体易位改变体细胞行为和活力的例子^[18]。研究证明线粒体是血小板对间充质干细胞促愈合作用的重要介质,并证实了在再生医学中使用血小板制剂时应考虑血小板线粒体的质量和功能的观点。

目前,衰老机制与自噬减少、氧化应激增加、基因组不稳定增强 DNA 损伤、线粒体功能障碍、端粒酶活性改变和干细胞自我更新紊乱有关^[19]。线粒体调节在衰老中的新兴作用因其在上述机制中的综合功能而受到重视。维持线粒体稳态可减少自由基的产生和氧化损伤,并控制干细胞的干性和分化^[20]。PRP 疗法是临床上众所周知且有前途的脱发治疗方法,线粒体在 PRP 治疗中的作用仍不清楚,目前的理解集中于线粒体对血小板活性的控制^[19]

1.4 其他疾病治疗

PRP 治疗可通过调节线粒体介导的内在凋亡途径 HIF1 α 的表达并降低 ROS 的机制,潜在地保护尿路上皮在缺血/缺氧期间免于细胞凋亡。基于调节新的炎症过程和促进组织修复进而缓解间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征的症状^[21]。此外,PRP 可通过激活 AMPK / NF- κ B 信号修复线粒体功能来治疗骨关节炎的潜在治疗候选者^[22]。

2. 红细胞

2.1 异常红细胞及网织红细胞

人红细胞的进化使其在红系前体成熟为网织红细胞并最终导致成熟红细胞成熟期间,通过细胞核和细胞器的逐渐丧失,最大限度地提高了向组织运输和输送氧气的能力^[23]。

虽然健康的成熟红细胞确实没有线粒体,但最近的证据明确证明,镰状细胞患者的成熟红细胞中每个细胞存在多达 6-7 个线粒体^[24, 25]。在其他病理生理学疾病(如系统性红斑狼疮^[26]和 Rett 综合征^[27])的背景下也有类似的观察结果。尽管它们的保留可能是由线粒体自噬或泛素-蛋白酶体系统的缺陷引起的^[24]。尽管如此,成熟红细胞中代谢活性线粒体的存在可能会通过 ROS 生成诱导氧气消耗,从而诱导氧化应激^[25]。网织红细胞增多症或线粒体异质性滞留与小鼠输血模型中的同种异体免疫有关^[28],这可能与循环红系细胞中线粒体 DNA 含量异质的献血者以及系统性红斑狼疮等炎症性疾病的受者有关^[27]。与健康的非献血者相比,重复的自愿献血者和铁补充剂的献血者的网织红细胞计数升高。早期网织红细胞保留线粒体和其他成分,这可能在免疫反应中充当危险信号,捐献的红细胞单位中的网织红细胞会影响输血的质量,可能是红细胞同种异体免疫的未被低估的危险因素^[28]。含线粒体的红细胞的血管内或血管外溶血可能会将原核样 RNA 和 DNA 释放到循环或吞噬巨噬细胞中,从而触发 cGAS-STING-干扰素反应^[26],最终导致镰状细胞患者、狼疮患者以及其他观察到干扰素病和血液学异常的疾病^[29]。

2.2. 溶血后损伤

溶血产物包括循环游离血红素和血浆血红蛋白增加、ROS 生成增强、去区室血红蛋白、不对称二甲基精氨酸等,这些都会导致并发症和疾病严重程度^[30]。据报道,血红素和游离 Hb 会破坏不同细胞类型的线粒体生物能量功能^[31]。镰状细胞患者氧化程度较高的血红蛋白引起内皮功能障碍,而与 ferryl Hb (HbFe4) 长期孵育可诱导生物能量重编程,包括更高层次的未耦合呼吸和糖酵解速率^[32]。在一项评估 Hb 氧化还原反应对肺泡型 I 细胞的作用的研究中,观察到 (HbFe2-) 和 ferric Hb (HbFe3-) 诱导线粒体中血红素加氧酶 (HO-1) 表达的上调。暴露于 HbFe3 时观察到基础线粒体呼吸和细胞糖酵解通量的显著降低,表明线粒体生物能量功能丧失。HbFe4 导致线粒体跨膜电位丧失,导致显著的线粒体去极化

或线粒体呼吸受损^[31]。

血小板的线粒体激活也可由溶血触发,并且线粒体进化为多层次参与。溶血产物释放的血浆 Hb 或游离血红素通过抑制血小板线粒体电子传递链的复合物 V 刺激血小板血栓激活,导致线粒体活性氧 (mtROS) 产生增加,从而刺激血小板激活。血小板颗粒分泌受血红素刺激并受线粒体氧化剂调节。研究发现,在 mtROS 的影响下,血红素可诱导 TSP1、CXCL7、FGF basic、TGFβ、IL-1β、PDGF-B、血管抑制素和激肽原等 8 种颗粒因子的释放。血红素依赖性 TLR4 激活也被发现是血红素依赖性的,它抑制线粒体复合物 V 并通过 MyD88 依赖性和独立途径诱导 mtROS 产生。血红素介导 TLR4 信号传导的激活,刺激下游丝氨酸激酶 Akt 磷酸化,Akt 是一种结合和磷酸化各种线粒体蛋白并调节其功能的蛋白质,从而抑制复合物 V 活性^[6]。这种抑制反过来会增加 mtROS,导致血小板活化和颗粒分泌。ATP 合酶的 AKT 依赖性磷酸化还通过增加底物可用性和调节线粒体的催化/能量转换能力来调节线粒体生物能^[33]。

3.物质结构

随着血液成分知识不断更新,发现循环无细胞呼吸功能线粒体的存在突出了考虑通过输血或血液制品向宿主输送各种生物结构和副产物的必要性。在过去的十年中,已经证明了各种生物结构,包括循环 DNA 或线粒体在循环中的存在和生理作用^[3,34]。

健康人和癌症患者血液中存在循环细胞外 DNA (或无细胞 DNA, cirDNA)^[17]。随后发现, cirDNA 也存在于患有自身免疫性疾病、创伤、败血症、心肌梗塞和其他疾病的个体的血液中^[35]。这种 DNA 可能源自核或线粒体,主要以单核小体的形式在血液中循环。circDNA 释放的机制尚未得到明确证实,但似乎包括细胞死亡、主动分泌和其他未知机制。因此,为患者输血时应考虑重要因素。研究表明,细胞外 DNA,包括输注血液制品细胞外环境中存在的线粒体 DNA,具有能够激活先天免疫系统并诱导炎症反应的生物作用,可能导致输血中的一些不良反应^[36]。这可能是由于核环状 DNA 的双螺旋结构以及某些序列和分子相互作用的特定基序^[37]。由于炎症加剧与对自身 DNA 的先天免疫耐受失败有关,特别是在炎症性疾病中,因此推测循环 DNA (主要来自线粒体)可能是输血相关急性肺损伤的介质^[38]。

最近的一项突破性发现表明,除了线粒体起源 DNA (mtDNA) 之外,血液还含有循环的无细胞呼吸功能线粒体^[34]。由于其存在于细菌中,当从细胞中释放时,该 DNA 可以充当 DAMP (损伤相关分子模式)^[3]。Lee 等人证明线粒体 DAMPs 存在于红细胞悬液,新鲜冷冻血浆和血小板中,证实它们可能是输血相关急性肺损伤的介质^[38],这是接受多次输血的患者最常见和最严重的并发症之一。这并显示 mitDNA DAMPs 水平可以预测多次输血后急性呼吸窘迫综合征的发展^[39]。mitDNA 也能引起健康大鼠炎症性肺损伤^[40]。

4.血液中线粒体的临床应用前景与局限性

4.1 临床诊断指标

由于血液中 98% 的氧气与血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 结合,红细胞在将氧气从肺部肺泡输送到全身组织的过程中发挥着至关重要的作用^[41]。在细胞中,线粒体利用氧气进行氧化磷酸化,产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)。这种依赖氧气的过程在产生 ATP 方面非常高效。相比之下,无氧糖酵解导致每个葡萄糖分子的 ATP 减少 88%^[42]。目前,在大多数临床病例中输注红细胞的决定主要基于指定为输血触发因素的血红蛋白水平。贫血治疗的基石是红细胞输注,然而红细胞输注存在多种风险。这些可能涉及血液传播的细菌或病毒病原体、免疫反应,例如与输血相关的急性溶血反应或急性肺损伤、血流动力学或电解质紊乱,或者只是由于人为错误而施用了错误的产品^[43]。因此,为了防止不必要的红细胞输注,有人质疑是否应仅根据血红蛋白水平来作为红细胞输注的标准^[44]。考虑到线粒体是氧气的最终目的地,线粒体氧张力 (mitochondrial oxygen tension, mitoPO₂) 测量理论上可以提供有关氧气输送能力的充分性和细胞缺氧发生的基本信息。

Egbert G 等人于 2023 年报道了在慢性贫血患者中进行了一项试点研究,通过一种 MOTIFATE 创新

技术的使用，在门诊输血过程中引入了一种新的临床参数 mitoPO₂。观察到红细胞输注后线粒体氧合下降，而输注盐水后未观察到这种情况。虽然实验结果被研究规模等因素所局限，但为线粒体氧合测量在红细胞输注对细胞氧合的影响提供了新的见解。这项研究的结果鼓励探索 mitoPO₂ 作为潜在的输血触发剂或个性化输血医学的手段^[41]。

在其他疾病的诊断方面，血小板线粒体功能障碍已在多种中枢神经系统疾病中被发现，这可能是由线粒体和核 DNA 的基因突变以及某种疾病的病理环境引起的。基于血小板的液体活检在疾病诊断中引起了越来越多的关注，尤其是在癌症诊断中^[45]。此外，血小板线粒体改变与中枢神经系统疾病的发展密切相关，评估血小板线粒体功能有助于预测治疗结果^[7]。

4.2 现有成分输血到线粒体输血

越来越多的证据支持血小板线粒体移植在治疗细胞功能障碍和疾病方面具有显著效果^[7]。多项研究已表明线粒体完整性是治疗关键，非活的线粒体、线粒体蛋白、线粒体复合物或线粒体 RNA 和 DNA 不能提供心脏保护，注射外源性 ATP 和 ADP 不会对心脏产生任何保护作用^[46]。与其他线粒体来源（如自体肌肉和间充质干细胞）相比，血小板更容易获得和再生。此外，应进行研究以改进功能性线粒体从血小板中分离的方法。血小板和 p-EV 所发挥的特殊功能作用解释了最近对探索使用同种异体血小板作为源材料来开发新的生物疗法的兴趣，这些生物疗法可以满足细胞治疗，再生医学和靶向药物递送的需求^[47]。线粒体移植已被用作治疗各种疑难杂症的常用方法，例如心血管疾病、神经退行性疾病、缺血、糖尿病、肾衰竭、肌肉骨骼疾病、肝脏疾病、烧伤、衰老和癌症进展。正在进行的利用自体线粒体注射进行线粒体移植修复心肌缺血再灌注损伤的临床试验代表着通过人工线粒体移植逆转线粒体功能治疗人类疾病的新时代^[19]。些以前的研究使用了 Pep-1、磁性纳米粒子或其他添加剂提高线粒体递送到靶细胞的效率^[48]。未来预计线粒体移植将成为所有临床医生和外科医生治疗各种缺血性疾病，线粒体疾病和相关疾病的有价值的治疗方法。然而，目前没有足够的数据来推荐异体或异种遗传线粒体，尚未对多种治疗方法的使用进行审查，也尚未进行任何毒理学分析。尽管有这些局限性，但线粒体移植的治疗潜力很大，这种新的治疗方式很可能会显著降低与线粒体改变或功能障碍相关的发病率和死亡率。

展望

线粒体调控在输血治疗和输血不良反应的作用机制相关知识不断取得进展，对输血医学扩展到新领域，如细胞治疗、血液净化、靶向药物递送等，带来重大的机遇。相信随着科学技术的进步及多学科的融合交叉，更多先进的线粒体有关的输血治疗技术，将进入临床应用阶段。同时需要意识到，提取异体或自身线粒体的检测在质量控制和临床管理方面仍存在诸多挑战，未来需要建立更多的应用科学研究、卫生经济学评价及相适应的质量体系等，支撑线粒体移植在临床输血领域的持续性创新发展。

参考文献:

- [1] Murphy M. The epidemiology of transfusion: where blood goes and why we should care about it [J]. *Transfusion*, 2017, 57(12): 2821-2823.
- [2] Zeuner A, Martelli F, et al. Concise review: stem cell-derived erythrocytes as upcoming players in blood transfusion [J]. *Stem cells* (Dayton, Ohio), 2012, 30(8): 1587-1596.
- [3] Tanos R and Thierry A. Blood transfusion and the presence of biological structures in the circulation [J]. *Cellular and molecular biology* (Noisy-le-Grand, France), 2022, 68(10): 1-7.
- [4] Acker J, Marks D, et al. Quality Assessment of Established and Emerging Blood Components for Transfusion [J]. *Journal of blood transfusion*, 2016, 2016: 4860284.
- [5] Audano M, Pedretti S, et al. "The Loss of Golden Touch": Mitochondria-Organellar Interactions, Metabolism, and Cancer [J]. *Cells*, 2020, 9(11).
- [6] Akhter M, Hamali H, et al. Mitochondria: Emerging Consequential in Sickle Cell Disease [J]. *Journal of clinical medicine*, 2023, 12(3).
- [7] Ma Y, Jiang Q, et al. Platelet mitochondria, a potent immune mediator in neurological diseases [J]. *Frontiers in physiology*, 2023, 14: 1210509.
- [8] Prakhya K, Vekaria H, et al. Platelet glycogenolysis is important for energy production and function [J]. *Platelets*, 2023, 34(1): 2222184.
- [9] Pelletier M, Breton Y, et al. Platelet extracellular vesicles and their mitochondrial content improve the mitochondrial bioenergetics of cellular immune recipients [J]. *Transfusion*, 2023, 63(10): 1983-1996.
- [10] Popov L. One step forward: extracellular mitochondria transplantation [J]. *Cell and tissue research*, 2021, 384(3): 607-612.
- [11] Ma H, Jiang T, et al. Transplantation of platelet-derived mitochondria alleviates cognitive impairment and mitochondrial dysfunction in db/db mice [J]. *Clinical science* (London, England : 1979), 2020, 134(16): 2161-2175.
- [12] Park A, Oh M, et al. Mitochondrial Transplantation as a Novel Therapeutic Strategy for Mitochondrial Diseases [J]. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22(9).
- [13] Lin Z, Kim S, et al. Human platelet mitochondria improve the mitochondrial and cardiac function of donor heart [J]. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 2023, 475(2): 267-275.
- [14] Shi C, Guo H, et al. Platelet Mitochondria Transplantation Rescues Hypoxia/Reoxygenation-Induced Mitochondrial Dysfunction and Neuronal Cell Death Involving the FUNDC2/PIP3/Akt/FOXO3a Axis [J]. *Cell transplantation*, 2021, 30: 9636897211024210.
- [15] Andia I, Martin J, et al. Platelet-rich Plasma and Mesenchymal Stem Cells: Exciting, But ... are we there Yet? [J]. *Sports medicine and arthroscopy review*, 2018, 26(2): 59-63.
- [16] Henschler R, Gabriel C, et al. Human platelet lysate current standards and future developments [J]. *Transfusion*, 2019, 59(4): 1407-1413.
- [17] Levoux J, Prola A, et al. Platelets Facilitate the Wound-Healing Capability of Mesenchymal Stem Cells by Mitochondrial Transfer and Metabolic Reprogramming [J]. *Cell metabolism*, 2021, 33(2): 283-299.e289.
- [18] Chen E, Chen Z, et al. Platelet-derived respiratory-competent mitochondria transfer to mesenchymal stem cells to promote wound healing via metabolic reprogramming [J]. *Platelets*, 2022, 33(2): 171-173.
- [19] Wu H, Fan X, et al. Comparison of mitochondrial transplantation by using a stamp-type multineedle injector and platelet-rich plasma therapy for hair aging in naturally aging mice [J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2020, 130: 110520.
- [20] Haas R. Mitochondrial Dysfunction in Aging and Diseases of Aging [J]. *Biology*, 2019, 8(2).
- [21] Wu Z, Luo H, et al. Platelet Lysate Therapy Attenuates Hypoxia Induced Apoptosis in Human Uroepithelial

SV-HUC-1 Cells through Regulating the Oxidative Stress and Mitochondrial-Mediated Intrinsic Apoptotic Pathway [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3).

- [22] Li M, Han H, et al. Platelet-rich plasma contributes to chondroprotection by repairing mitochondrial function via AMPK/NF- κ B signaling in osteoarthritic chondrocytes [J]. *Tissue & cell*, 2022, 77: 101830.
- [23] Dzierzak E and Philipsen S. Erythropoiesis: development and differentiation [J]. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2013, 3(4): a011601.
- [24] Moriconi C, Dzieciatkowska M, et al. Retention of functional mitochondria in mature red blood cells from patients with sickle cell disease [J]. *British journal of haematology*, 2022, 198(3): 574-586.
- [25] Esperti S, Nader E, et al. Increased retention of functional mitochondria in mature sickle red blood cells is associated with increased sickling tendency, hemolysis and oxidative stress [J]. *Haematologica*, 2023.
- [26] Kim J, Gupta R, et al. VDAC oligomers form mitochondrial pores to release mtDNA fragments and promote lupus-like disease [J]. *Science (New York, N.Y.)*, 2019, 366(6472): 1531-1536.
- [27] Caielli S, Cardenas J, et al. Erythroid mitochondrial retention triggers myeloid-dependent type I interferon in human SLE [J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4464-4479.e4419.
- [28] Thomas T, Qiu A, et al. Reticulocytes in donor blood units enhance red blood cell alloimmunization [J]. *Haematologica*, 2023, 108(10): 2639-2651.
- [29] Powers R, Culp-Hill R, et al. Trisomy 21 activates the kynurenine pathway via increased dosage of interferon receptors [J]. *Nature communications*, 2019, 10(1): 4766.
- [30] Kato G, Steinberg M, et al. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease [J]. *The Journal of clinical investigation*, 2017, 127(3): 750-760.
- [31] Chintagari N, Jana S, et al. Oxidized Ferric and Ferryl Forms of Hemoglobin Trigger Mitochondrial Dysfunction and Injury in Alveolar Type I Cells [J]. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2016, 55(2): 288-298.
- [32] Jana S, Strader M, et al. Hemoglobin oxidation-dependent reactions promote interactions with band 3 and oxidative changes in sickle cell-derived microparticles [J]. *JCI insight*, 2018, 3(21).
- [33] Li C, Li Y, et al. PI3K/AKT signaling regulates bioenergetics in immortalized hepatocytes [J]. *Free radical biology & medicine*, 2013, 60: 29-40.
- [34] Al Amir Dache Z, Otandault A, et al. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria [J]. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2020, 34(3): 3616-3630.
- [35] Thierry A, El Messaoudi S, et al. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology [J]. *Cancer metastasis reviews*, 2016, 35(3): 347-376.
- [36] Yang L, Yang D, et al. Extracellular DNA in blood products and its potential effects on transfusion [J]. *Bioscience reports*, 2020, 40(3).
- [37] Pisetsky D. The origin and properties of extracellular DNA: from PAMP to DAMP [J]. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 2012, 144(1): 32-40.
- [38] Lee Y, King M, et al. Blood transfusion products contain mitochondrial DNA damage-associated molecular patterns: a potential effector of transfusion-related acute lung injury [J]. *The Journal of surgical research*, 2014, 191(2): 286-289.
- [39] Simmons J, Lee Y, et al. Potential contribution of mitochondrial DNA damage associated molecular patterns in transfusion products to the development of acute respiratory distress syndrome after multiple transfusions [J]. *The journal of trauma and acute care surgery*, 2017, 82(6): 1023-1029.
- [40] Zhang Q, Raoof M, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 104-107.

- [41] Ubbink R, Streng L, et al. Measuring Mitochondrial Oxygen Tension during Red Blood Cell Transfusion in Chronic Anemia Patients: A Pilot Study [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(7).
- [42] Winslow R. Oxygen: the poison is in the dose [J]. *Transfusion*, 2013, 53(2): 424-437.
- [43] Bolcato M, Russo M, et al. Patient blood management: The best approach to transfusion medicine risk management [J]. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 2020, 59(4): 102779.
- [44] Carson J, Stanworth S, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion [J]. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2021, 12(12): CD002042.
- [45] Wang L, Wang X, et al. Emerging roles of platelets in cancer biology and their potential as therapeutic targets [J]. *Frontiers in oncology*, 2022, 12: 939089.
- [46] McCully J, Levitsky S, et al. Mitochondrial transplantation for therapeutic use [J]. *Clinical and translational medicine*, 2016, 5(1): 16.
- [47] Chang J, Wu S, et al. Allogeneic/xenogeneic transplantation of peptide-labeled mitochondria in Parkinson's disease: restoration of mitochondria functions and attenuation of 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity [J]. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 2016, 170: 40-56.e43.
- [48] Burnouf T, Chou M, et al. Expanding applications of allogeneic platelets, platelet lysates, and platelet extracellular vesicles in cell therapy, regenerative medicine, and targeted drug delivery [J]. *Journal of biomedical science*, 2023, 30(1): 79.