

DOI: 10.20176/j.cnki.nxdz.20260204

迁移体的形成机制、生物学功能与研究展望

胡海婧^{1,2,3}, 刘佳升^{1,2,3}, 钟健^{1,2,3}, 张翠芳^{1,2,3*}

(1. 厦门大学 附属心血管病医院, 福建 厦门 361004; 2. 厦门大学 医学院, 福建 厦门 361102;
3. 国家心血管疾病临床医学研究中心 福建分中心, 福建 厦门 361009)

摘要: 迁移体是近年来发现的一种由迁移细胞产生的膜性细胞器, 其形成依赖于细胞迁移过程中整合素-细胞外基质锚定触发的细胞骨架重组与膜张力变化。该结构形成于回缩纤维末端或分叉处, 直径约0.5~3.0 μm, 内含多种生物活性分子及小囊泡, 在胚胎发育、物质运输、线粒体质量控制等生理病理过程中发挥关键作用。论文综述了迁移体的形成机制、生物学功能及其在疾病中的作用, 并探讨了该领域未来可能的研究方向。

关键词: 迁移体; 收缩丝; 细胞迁移; 生物学功能

分类号: (中图)Q28; Q25 **文献标志码:** A

2015年, 俞立团队^[1]在利用透射电子显微镜观察大鼠肾细胞(normal rat kidney, NRK)时, 注意到一个此前被忽视的奇特现象: 当细胞迁移离开后, 其在原地留下的网状结构(后被命名为收缩丝, retraction fibers)上, 会周期性出现一些膨大的球状囊泡结构。这些囊泡并非随机分布, 而是精确定位于收缩丝的交叉点或末端, 且能够选择性招募胞内物质, 最终随着收缩丝的断裂及膜破裂而释放, 或被后续迁移经过的细胞摄取。因其形成方式独特且依赖细胞迁移(migration), 俞立团队将其命名为“迁移体”(migrasome)^[1]。

研究表明, 迁移体广泛存在于各类细胞、组织及器官中。体外培养条件下, 许多具有迁移能力的细胞(如成纤维细胞、肿瘤细胞、免疫细胞与干细胞等)均能产生迁移体^[1-3]。此外, 研究者们也在不同动物模型体内观察到了迁移体的存在: 在斑马鱼模型中, 发现原肠胚形成时期的中内胚层细胞可产生迁移体^[4]; 在鸡胚模型中, 鸡胚绒毛尿囊膜内的单核细胞可产生迁移体^[5]; 近期研究亦表明, 小鼠血液中存在中性粒细胞来源的迁移体^[6]。近年来, 研究者们已初步揭示了迁移体在胚胎发育、血管生成、线粒体

质量控制及凝血等生理过程中的重要作用^[4-7]。与此同时, 迁移体与疾病的关联也日益显著, 病理条件下迁移体的异常表型已成为研究者的关注重点。

论文综述了迁移体研究的最新进展, 包括其形成机制、生物学功能及其与疾病的关联应用, 并展望了该领域未来的研究方向。

1 迁移体的定义及其基本特征

自迁移体发现之初, 研究人员便通过一系列形态学、生物化学和功能学实验, 对其进行了初步定义和表征(表1), 使其与传统囊泡区分开来。由于在透射电镜下可观察到迁移体内部包裹着多个小囊泡, 形似石榴, 故其最初又被称作“石榴体”^[1]。图1为小鼠心肌组织经透射电镜观察所得图像(标尺为1 μm), 直观展示了迁移体在小鼠心肌组织中的存在形态及其所处微环境。在该视野内可清晰观察到迁移体(migrasome)的“石榴体”结构, 其呈现为包含多个小囊泡的膜性结构。由图1还可观察到收缩丝(RF), 以及细胞外基质成分胶原纤维(collagen)的形态结构。迁移体的大小差异较大, 其直径通常为0.5~3 μm, 远大于多数外泌体和微囊泡; 其

收稿日期: 2025-10-08

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(32470748)

作者简介: 胡海婧(2000—), 女, 硕士研究生, 主要从事迁移体在心脑血管疾病中的生理功能及作用机制研究, (电子信箱)1829586792@qq.com。

* 通信联系人: 张翠芳(1987—), 女, 研究员, 博士, 主要从事迁移体在心脑血管疾病中的生理功能及作用机制研究, (电子信箱)zhangcuifang13142006@126.com。

引用格式: 胡海婧, 刘佳升, 钟健, 等. 迁移体的形成机制、生物学功能与研究展望[J]. 宁夏大学学报(自然科学版中英文), 2026, 47(2): 158-167, 184.

表 1 迁移体与经典细胞外囊泡对比

Tab. 1 Comparison between migrasomes and classical extracellular vesicles

对比项	迁移体 migrasome	外泌体 exosome	微囊泡 microvesicle	凋亡小体 apoptotic body
本质	细胞器	细胞外囊泡	细胞外囊泡	细胞外囊泡
直径	0.5~3 μm	30~150 nm	100~1 000 nm	1~5 μm
形成方式	细胞发生相对位移时产生,收缩丝断裂后释放	由细胞内体系统分泌,膜融合后释放	质膜直接出芽释放	细胞凋亡时质膜出泡
经典标志物	CPQ,NDST-1 等	CD81,CD63,TSG101 等	MMP2,CK18 等	C3b,Histone H3 等
参考文献	[1]	[8]	[9]	[9]

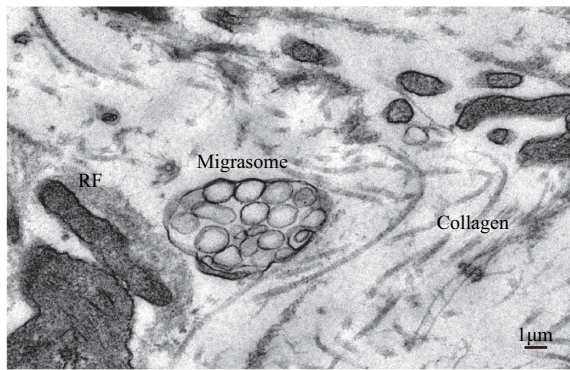


图 1 透射电镜观察小鼠心肌组织内存在迁移体

Fig. 1 Migrasomes observed in mouse myocardial tissue by transmission electron microscopy (TEM)

发生场所为细胞迁移后产生的、富含细胞外基质(extracellular matrix, ECM)黏附蛋白的收缩丝上。

这些收缩丝像锚索一样,在细胞主体向前迁移后仍暂时性地黏连在基质上,为迁移体的组装提供了物理支架。

从分子标志物来看,迁移体拥有独特的蛋白质组学特征(表 2)。四次跨膜蛋白家族(tetraspanins)的成员,尤其是 TSPAN4 和 TSPAN7,被鉴定为迁移体的关键标志蛋白及支架蛋白^[1]。它们在迁移体膜上高度富集,对迁移体的形成至关重要。同时,整合素等黏附蛋白也在迁移体膜上广泛分布。此外,NDST-1(乙酰肝素硫酸酯 N-脱乙酰基酶/N-磺转移酶-1)和 PIGK(GPI 锚定蛋白转酰胺酶)等蛋白也被发现在迁移体中特异性表达,可作为其鉴定的分子依据^[10]。这些特定的蛋白标志物为后续迁移体的分离提纯及功能研究提供了有力工具。

表 2 迁移体的经典标志蛋白^[1, 3, 11]

Tab. 2 Classical marker proteins of migrasomes^[1, 3, 11]

迁移体标志物	高表达细胞类型	适用检测手段	特异性
TSPAN4	迁移性肿瘤细胞、间充质干细胞、内皮细胞等	构建过表达细胞(目前暂无抗体)	强
CPQ	神经胶质细胞、肿瘤相关成纤维细胞、软骨细胞等	Western blot,免疫组化	较强
Integrin α5	转移性癌细胞、血管内皮细胞、间充质干细胞等	Western blot,免疫荧光	一般
EOGT	胚胎神经管细胞、EMT 细胞、肝星状细胞等	Western blot,免疫荧光	强
NDST-1	M2 型巨噬细胞、成纤维细胞、星形胶质细胞等	Western blot	较强
PIGK	内皮细胞、神经嵴细胞等	Western blot	较强

迁移体的形成主要依赖于细胞的迁移行为。细胞迁移有两种经典模式:间充质迁移(mesenchymal mode)和阿米巴迁移(amoeboid mode)^[12]。前者依赖于细胞与基底之间的黏附结构(如黏着斑)形成锚定并产生牵引力,常见于癌细胞与上皮细胞等;后者则不依赖于黏附,主要借助皮层骨架的逆流与基底间产生的摩擦力推动细胞移动,常见于嗜中性粒细胞等^[12]。近期研究表明,细胞在黏附较强的基底上可以通过产生富含黏附分子的迁移体,下调胞体的黏附力实现迁移。这种运动模式的特点是细胞体直立并扭曲,随后快速重新附着并进行定

向移动,类似于昆虫尺蠖的运动方式,故被称为“尺蠖迁移”^[13]。此外,越来越多的证据表明,迁移体的产生并不局限于主动迁移过程,在细胞产生相对位移的情形下即可产生迁移体,例如细胞死亡发生形变时会产生迁移体^[14]。

迁移体在细胞迁移后仍可驻留于胞外基质,并随时间推移发生裂解释放其内容物,或被邻近细胞通过胞吞作用摄取。深入研究揭示,胞内组分可借助肌球蛋白 5α(Myosin 5α)的驱动,将一类表面带有调控型小分子 GTP 结合蛋白 Rab10-小窝蛋白 1(Rab10-CAV1)的小囊泡输送至迁移体。随后,通

过可溶性 *N*-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体(SNARE)介导的膜融合机制,实现信号分子向胞外释放^[15-16]。该途径已成为迁移状态下细胞分泌蛋白质的一种主导机制,研究者将这一依赖于细胞迁移的蛋白质分泌过程命名为“迁移性胞吐(Migracytosis)”^[1]。

2 迁移体形成的分子机制

总体来说,迁移体的形成并非被动的物理过程,而是由一系列精密的分子机器主动驱动的复杂生物学过程,其形成的分子机制如图 2 所示。由图 2 可见,细胞在从左至右发生迁移的过程中会逐步形成迁移体,具体可分为以下阶段:A 成核阶段(nucleation):细胞迁移时,SMS2 催化相关反

应,在细胞膜特定区域引发膜的局部变化,迁移体的锥形结构开始形成;此过程涉及神经鞘磷脂(sphingomyelin, SM)向神经酰胺(ceramide)的转化。B 成熟阶段(maturation):随着反应的进行,PIP5K1A 等多种蛋白被招募至迁移体结构处,催化 PI4P 生成 PI(4,5)P₂;PI(4,5)P₂ 与 Rab35 发生相互作用,使 Rab35 被募集至迁移体,并与整合素 $\alpha 5$ 结合,使其在迁移体中富集,推动迁移体结构进一步发育成熟;C 扩张阶段(expansion):迁移体结构通过 TEM 持续扩张,逐渐形成较为完整的形态。迁移体扩张时,Ca²⁺ 感受器 Syt1 通过感知 Ca²⁺ 信号诱导膜发生膨胀,形成不稳定的迁移体前体;随后通过募集 TSPAN4,进一步发育为稳定的迁移体。

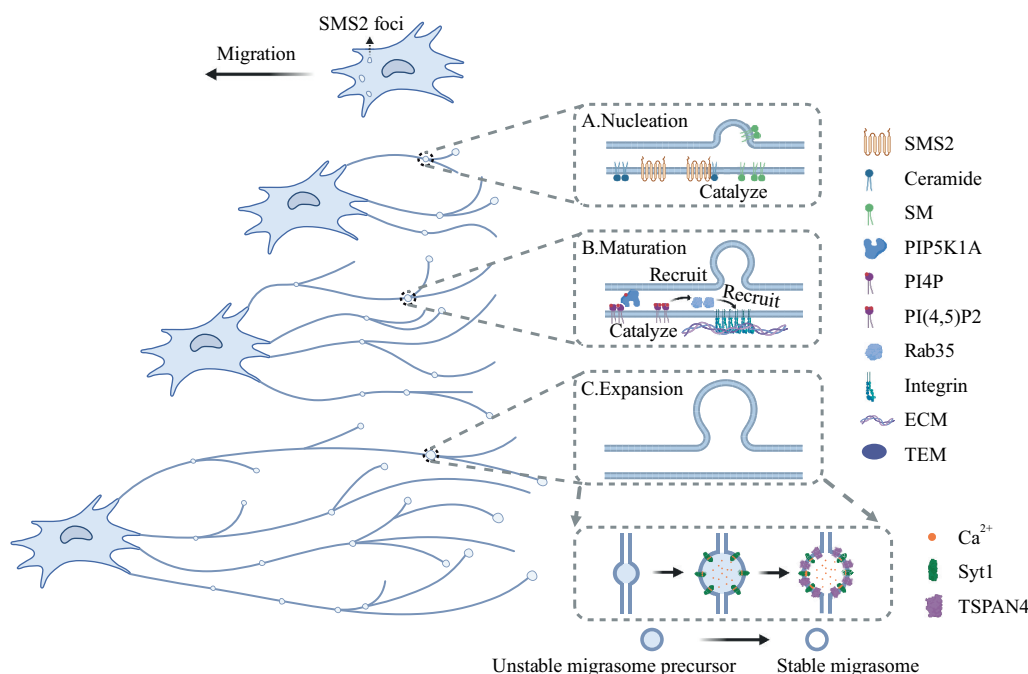


图 2 迁移体形成的阶段示意图

Fig. 2 Stage schematic of migrasome formation

2.1 整合素与细胞外基质结合为迁移体形成提供基础

细胞迁移过程依赖于细胞与胞外环境的有效黏附。整合素作为一类重要的跨膜受体,可通过识别并结合不同类型的细胞外基质分子,介导细胞黏附的发生^[17]。研究表明,在 NRK 细胞中敲低整合素 $\alpha 5$ 可显著抑制迁移体的生成,提示整合素在迁移体发生早期发挥关键作用,且收缩丝上整合素的富集早于 TSPAN4 蛋白。迁移体的黏附与细胞黏附存在差异:胞体通过黏着斑中的整合素与基质相互作用实现黏附,而迁移体与黏着斑并不共定位^[18-19]。研究发现,Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1 (Rho-

associated coiled-coil-containing protein kinase 1, ROCK1) 可通过黏附纤连蛋白产生的机械牵引力,调节整合素与细胞外基质(ECM)的黏附强度,进而影响迁移体的形成。功能实验证实,特异性抑制 ROCK1 活性(如使用 Y-27632 抑制剂)或敲低 ROCK1,均能显著抑制迁移体的生成,表明 ROCK1 在此过程中发挥核心作用^[20-21]。活化的整合素倾向于聚集在收缩丝的分支处或末端区域,通过与 ECM 成分的特异性结合,为迁移体的生长和形态维持提供结构支撑。

2.2 SMS2 聚集启动迁移体成核

神经鞘磷脂(SM)是参与迁移体形成的关键因

子之一。作为细胞膜的重要结构组分,SM由神经酰胺在神经鞘磷脂合成酶(sphingomyelin synthases, SMSs)的催化下生成^[22]。哺乳动物中存在两种 SMS 同工酶:SMS1 主要定位于高尔基体, SMS2 则同时分布于高尔基体和细胞膜。神经酰胺被转运至上述部位后,可由 SMS2 催化转化为 SM。值得注意的是,跨膜蛋白 SMS2 会在迁移细胞的前缘区域聚集并形成点状结构,且该结构可稳定锚定于基底膜。随着细胞向前迁移, SMS2 斑点被遗留在细胞后方,进一步发展为迁移体的形成位点,最终促使迁移体在此处成熟和膨大。这表明迁移细胞尚未离开时,迁移体的生成与否已被决定;因此,细胞前沿 SMS2 斑点的初始组装是迁移体成核的核心触发事件,也被认为是启动迁移体生物发生的起始步骤^[23]。

2.3 PIP2-Rab35 轴调控迁移体的成熟

磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)是细胞膜中一类重要的磷脂酰肌醇,参与调控多种信号转导通路^[24]。尽管其在质膜中含量较低,却作为关键信号分子发挥广泛作用。细胞内 PIP2 的合成主要由 I 型磷脂酰肌醇 4-磷酸 5-激酶(type I phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinases, PIP5Ks)催化,该酶可使磷脂酰肌醇 4-磷酸(PI4P)第五位羟基发生磷酸化^[25], PIP5Ks 主要分为 PIP5K α 、PIP5K β 和 PIP5K γ 三种亚型^[26]。迁移体研究初期发现, PIP2 存在于迁移体结构中,且在迁移体形成初期即发生富集^[4]。后续研究证实, PIP5K1A 定位于迁移体,抑制该激酶的活性可显著阻碍迁移体形成,说明迁移体生成位点的 PIP2 依赖于 PIP5K1A 的催化合成。后续的研究进一步揭示了相关分子机制: PIP5K1A 提前定位至迁移体发生区域,并在此处催化生成 PIP2; PIP2 通过与小 GTP 酶 Rab35 的 C 端多碱性簇相互作用将其招募至迁移体形成位点,再通过 Rab35 与整合素 $\alpha 5$ 之间的特异性相互作用,引导整合素 $\alpha 5$ 在该位点富集,进而促进迁移体的形成,这也标志着迁移体进入成熟阶段^[27]。功能研究表明,敲除 Rab35 会显著抑制迁移体的形成,回补实验则证实活性形式的 Rab35 是迁移体形成所必需的,但有趣的是,敲除 Rab35 可增加收缩丝的数目与长度^[27]。上述证据共同证实, PIP5K1A-PIP2-Rab35-整合素 $\alpha 5$ 信号轴在迁移体成熟过程中发挥核心调控作用。

2.4 TEM 与 TEMA 实现迁移体的扩展

四跨膜蛋白家族(TSPANs)是迁移体的标志性核心组分与调控因子,在迁移体形成中发挥核心支

架作用。迁移体研究初期, TSPAN4 即被鉴定为迁移体的特异性分子标志物^[1]。后续实验证实, TSPAN4 蛋白在迁移体的形成与扩增过程中显著富集,敲低或敲除 TSPAN4 或 TSPAN7 可显著抑制迁移体形成,证实其功能上的不可或缺性。 TSPAN4 蛋白可在迁移体膜上形成大规模、高密度的富集区,即 TSPAN4 富集微域(TSPAN4-enriched microdomains, TEMs);该微域可达微米级别,远大于传统的脂筏(lipid rafts)膜结构域。为迁移体的形成提供结构支架并介导其扩张。 TEMs 可形成更大的四跨膜蛋白宏域(tetraspanin-enriched macrodomains, TEMAs),进一步推动迁移体扩展^[10]。同时, TSPANs 通过其胞外结构域与其他 TSPANs 或跨膜蛋白(如整合素)相互作用,形成广泛的相互作用网络;该网络可招募更多膜成分和胞内信号分子,稳定迁移体膜结构,且可能参与内容物的分选^[10]。此外,迁移体的扩张与细胞迁移的持久性、速度直接相关,且受中间丝波形蛋白(vimentin)调控:当细胞转变迁移方向时,非持续性迁移会破坏收缩丝上基于拓扑的刚性分布,引发 TSPAN4 与胆固醇在收缩丝上的重排,进而调控迁移体扩张^[28]。综上, TSPANs(TEMs/TEMAs)是迁移体扩展阶段的核心执行者,其组装过程受上游信号通路与细胞力学行为的双重调控。

2.5 Ca²⁺通过 syt1 促进迁移体形成

近期研究揭示了 Ca²⁺在迁移体形成过程中的调控作用。研究发现,经典钙离子感受器突触结合蛋白 1(Synaptotagmin-1, Syt1)不仅在迁移体中特异性富集,且对迁移体的生成至关重要。其具体调控机制为: Syt1 被特异性招募至迁移体组装位点(migrasome formation site, MFS)后,通过感知局部钙信号,诱导该部位膜结构发生膨胀,形成不稳定的迁移体前体;随后,该前体通过招募 TSPAN4 等四跨膜蛋白家族成员,逐步实现结构稳定与成熟^[29]。

2.6 胆固醇的辅助协同作用

脂质双分子层是迁移体形成的物理基础,其中胆固醇发挥着尤为特殊的作用。迁移体的膜中富含胆固醇,胆固醇的插入可提升膜的刚性与机械强度,这对于迁移体抵抗收缩丝上的机械张力并维持其球形结构的稳定性至关重要。同时,胆固醇作为脂筏的主要成分,可与 TSPANs 蛋白协同作用,促进并稳定 TSPANs 富集微域的形成。利用甲基- β -环糊精(M β CD)消耗细胞膜上的胆固醇,可有效地抑制迁移体的生成,这也证实了胆固醇在迁移体形

成中的核心作用^[19]。

2.7 物理微环境对迁移体的影响

细胞迁移产生的膜张力(membrane tension)为迁移体的形成提供了物理信号。目前主流模型认为,细胞迁移会使收缩丝承受极高的张力;高张力不利于常规膜泡出芽,因为膜泡出芽需要膜发生弯曲,而高张力会抵抗膜的弯曲^[30]。然而,TSPAN-胆固醇复合物却倾向于在高张力环境下聚集,因此,这类复合物会在收缩丝的高张力区段(如剧烈拉伸部位或分支点)被动聚集,并组装形成大型蛋白-脂质结构域。这些结构域进一步改变膜局部的物理特性,招募更多相关组分,最终克服张力,膨出形成迁移体^[3,10]。同时,细胞外基质的刚性直接影响细胞所能产生的牵引力,且细胞倾向于向更坚硬的基质方向迁移,这一现象证实了物理微环境对迁移体生成具有调控作用^[31]。

3 迁移体的生物学功能

迁移体的功能与其独特的发生方式、所装载的内含物紧密相关,使其既能在空间上将信号精确递送至细胞迁移轨迹,又能在内容上传递从化学信号到完整细胞器的复杂信息。目前研究表明,迁移体在凝血、胚胎发育、细胞器稳态维持、细胞间通讯及其他生理病理过程中均发挥着重要作用。

3.1 迁移体介导信号传递

迁移体介导的信号传递与传统囊泡的随机扩散模式存在本质区别,是一种定向的、轨迹依赖的信号传递方式。细胞迁移过程中,会沿迁移轨迹沉积装载特定信号分子的迁移体(如趋化因子、细胞因子、生长因子),这些迁移体可在细胞外基质上形成化学信号梯度,为后续细胞的定向迁移提供信号指引,这一机制在免疫细胞招募、伤口愈合过程中具有重要潜在意义。例如,先导免疫细胞或成纤维细胞可在迁移中释放富含趋化因子(如CXCL12)的迁移体,为后续同种细胞导航,进而放大炎症或组织修复响应^[32]。

蛋白质组学分析发现,斑马鱼胚胎来源的迁移体中富集大量生长因子与趋化因子。后续实验证实,斑马鱼胚胎发育过程中产生的迁移体可在胚胎内自主富集,且携带趋化因子CXCL12,在胚胎器官发育的调控中发挥重要作用^[4]。在鸡胚模型中,单核细胞来源的迁移体富含促血管生成因子(如VEGFA)与趋化因子(如CXCL12),能够调控鸡胚的血管生成过程^[5]。

3.2 迁移体维持细胞器稳态

2021年,研究人员取得突破性发现,证实迁移体可介导完整细胞器的运输,即线粒体胞吐(Mitocytosis)。在轻度应激条件下(如线粒体去极化),细胞会主动将受损线粒体选择性装载至迁移体中并将其排出胞外,这为细胞提供了一种区别于线粒体自噬的全新线粒体清除方式,有助于维持细胞稳态^[7]。在线粒体胞吐过程中,受损线粒体通过增强与驱动蛋白KIF5B的结合,同时减弱与动力蛋白Dynein的结合,更易被KIF5B运送至细胞外缘,最终进入迁移体^[7]。

3.3 迁移体参与细胞与细胞间的横向物质运输

迁移体内部可装载各类蛋白、线粒体,研究还发现其含有mRNA,受体细胞可通过内吞完整迁移体实现对其内部mRNA的内化。研究表明,富含PTEN mRNA的迁移体被PTEN缺陷型癌细胞摄取后,可显著恢复细胞内PTEN蛋白表达水平,进而抑制细胞AKT的磷酸化,最终减弱肿瘤细胞的增殖能力^[33]。该发现提示,迁移体携带的mRNA可成功规避内吞及溶酶体降解途径,进入受体细胞胞质后翻译为具有生物活性的蛋白,从而调控受体细胞的功能^[33]。迁移体规避溶酶体降解的机制,可能与其独特的膜成分和内吞路径相关,例如,迁移体被内吞后倾向于进入巨胞饮、膜蛋白依赖的非经典内吞途径,避免与溶酶体直接融合;或其富含TSPANs的膜结构可延缓内吞体成熟,为mRNA释放提供时间窗口。此外,时效性研究显示,内化的PTEN mRNA翻译产生功能性PTEN蛋白通常需要数小时,而迁移体携带的PTEN蛋白可在更短时间内直接抑制AKT磷酸化,体现了迁移体介导的物质运输在调控时效性上的层次性^[33]。目前,mRNA进入迁移体的具体分选机制尚未明确,推测其可能与外泌体的相关机制类似,即依赖特定RNA结合蛋白识别mRNA的特定序列,并与迁移体膜上的蛋白组分(可能为TSPANs或其他受体)相互作用,从而将特定mRNA富集至迁移体中。

3.4 迁移体与凝血机制

近期研究证实,血液中中性粒细胞来源的迁移体是凝血系统的重要功能组分^[6]。研究人员借助活体成像技术,首次观察到小鼠血管内迁移的中性粒细胞可释放大量迁移体,并通过成像流式细胞术实现了生理状态下血液中迁移体的定量分析,还成功建立了血液中迁移体的分离提取方法。蛋白质组学分析显示,该迁移体中高度富集多种凝血相关因

子;体外实验证实,纯化的中性粒细胞来源迁移体可有效诱导血小板聚集,且迁移体与血小板比例高于 1/20 时可实现有效激活,比例低于 1/50 则无激活效应。利用小鼠皮肤损伤模型结合实时活体成像发现,中性粒细胞来源的迁移体可快速募集至伤口区域,通过膜表面吸附的大量凝血因子激活血小板。为明确其在凝血中的具体作用,研究人员分别构建中性粒细胞清除模型及迁移体关键调控基因 TSPAN9 敲除小鼠,结果显示两种模型小鼠的伤口出血量均显著增加,提示凝血功能受损;而外源性注射迁移体可有效逆转该异常表型,证实迁移体直接参与并促进凝血过程。为验证人源系统的保守性,研究人员从健康人外周血分离中性粒细胞,证实其体外培养条件下亦可产生迁移体;后续实验发现,人源中性粒细胞迁移体同样富集凝血酶等多种

凝血因子,且可在体外激活人源性血小板,与小鼠实验结果一致,提示该调控机制在人类中可能同样存在。该研究首次建立了迁移体与凝血机制的关联,为深入解析凝血调控机制提供了全新研究方向。

4 迁移体与疾病

迁移体作为一种基础的细胞生物学现象,其功能必然与机体生理状态的维持密切相关。当其生成、释放或功能出现异常时,可能参与多种疾病的发生与发展。近年来,越来越多的证据将迁移体与人类多种疾病紧密关联。图 3 展示了迁移体与多种疾病的关联,包括纤维性疾病(fibrotic diseases)、癌症(cancer)、神经系统疾病(nervous system diseases)和心血管疾病(cardiovascular diseases)。

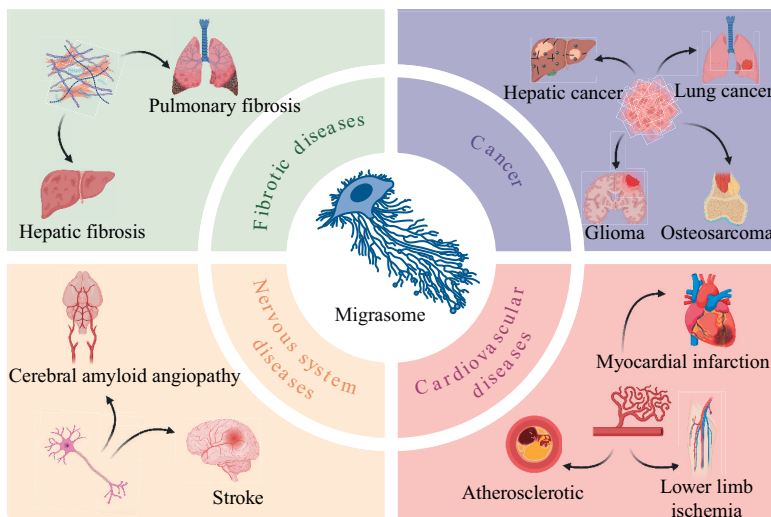


图 3 迁移体与疾病

Fig. 3 Migrasomes and diseases

4.1 迁移体与癌症

肿瘤来源的迁移体可在肿瘤发生发展的多个关键环节发挥重要作用,包括肿瘤转移、肿瘤微环境重塑及治疗抵抗。2022 年的研究显示,程序性死亡配体 1(PD-L1)在肿瘤细胞迁移产生的收缩丝中显著富集,并最终被包装进入迁移体;这类富含 PD-L1 的迁移体可被肿瘤细胞重新摄取,进而提升细胞自身 PD-L1 表达水平,增强其对 T 细胞免疫应答的抑制作用,还可通过分泌趋化因子等方式促进肿瘤的侵袭与转移^[2]。2024 年,研究人员发现胶质母细胞瘤细胞可产生迁移体,且其迁移体内含有大量 LC3b 标记的自噬小体,该结构能够缓解胶质母细胞瘤的内质网应激,从而降低肿瘤细胞死亡率、维持其持续增殖^[34]。同年,肝癌临床样本数据库分析结果显示,肝癌组织中 CD151 与 TSPAN4

的表达水平呈显著相关性,且 CD151 高表达与肝细胞癌(HCC)患者的不良预后密切相关^[35]。后续实验证实,CD151 表达下调会导致迁移体生成减少,肝癌细胞的体外侵袭能力减弱,进而降低其体内转移潜能,且肝癌细胞来源的迁移体可通过促进细胞聚集与吞噬作用增强细胞侵袭能力^[35]。2025 年,研究证实骨肉瘤细胞在体内外均可产生大量迁移体,此类迁移体能够通过增强巨噬细胞的吞噬能力、促进其向 M2 型极化以重塑肿瘤微环境,进而推动骨肉瘤的增殖与肺转移^[36]。

4.2 迁移体与心血管疾病

心血管系统的稳态高度依赖于内皮细胞、平滑肌细胞等细胞的正常功能和迁移。血液中中性粒细胞来源的迁移体已被证实富集凝血酶等多种凝血因子^[6],提示其与心血管疾病存在密切关联。在

缺血性疾病(如心肌梗死、下肢缺血)中,迁移体可富集大量血管新生因子及生长因子,这对病灶区域的血管新生、血流恢复具有关键作用^[37]。2023年的一项研究表明,TSPAN4的表达水平与动脉粥样硬化斑块破裂、斑块内出血的发生存在显著相关性。研究人员在自发性心肌梗死(MI)小鼠模型中发现,TSPAN4表达水平显著上调^[38]。2024年,研究人员发现,在心肌缺血再灌注损伤模型中,低强度脉冲超声的机械刺激可促进迁移体依赖的线粒体胞吐,将受损线粒体排出胞外,进而改善小鼠心功能、缩小心肌梗死面积、减少细胞凋亡^[39]。2025年,研究人员在动脉粥样硬化微环境中检测到大量内皮细胞来源的迁移体,且其水平与疾病严重程度呈正相关。这类内皮细胞来源的迁移体可通过激活巨噬细胞CD74受体,诱导巨噬细胞向促炎M1型极化,通过正反馈机制加剧局部炎症反应^[40]。

同时,有研究者整合迁移体关键基因预测模型(MS)与多组学分析方法,对9种迁移体相关基因(ITGB1、NDST1、TSPAN4、TSPAN7、TSPAN9等)的表达特征展开分析,发现此类迁移体基因的异常表达模式与急性心肌梗死(AMI)的发生发展密切相关,可灵敏反映AMI进程中的病理生理变化^[41]。以ITGB1基因为例,在AMI诱导的小鼠模型中开展的深入研究证实,ITGB1主要在心脏巨噬细胞中表达。巨噬细胞在AMI的炎症反应中发挥关键作用,其在抗炎与促炎状态间的转换对心肌损伤及修复过程具有重要影响;而ITGB1可从分子机制层面调控巨噬细胞的状态转换,因此其表达水平的变化可作为评估AMI炎症反应程度和心肌损伤情况的重要指标^[41]。在实际应用中,通过分析血液样本中迁移体所携带的上述基因信息,能够在AMI早期检测到异常信号。相较于传统生物标志物,迁移体相关基因信息能更全面、准确地反映心肌梗死的病理生理过程,有助于实现AMI的早期诊断、病情评估与预后预测。

4.3 迁移体与神经系统疾病

迁移体在神经系统疾病发生发展中的作用正受到越来越多的关注,其功能在不同病理条件下似乎呈现出多样性。2018年一项研究表明,高钠饮食可加剧中枢神经系统的缺血性损伤,并在缺血脑组织中诱发大量迁移体形成;在这些迁移体周围,可观察到萎缩但形态尚完整的神经元,且迁移体内可见神经元碎片^[42]。此时,迁移体可能通过捕捉受损神经元崩解的产物,发挥清除或物质转运作用。2023年,研究者在脑淀粉样血管病(cerebral amy-

loid angiopathy, CAA)中发现,淀粉样 β 蛋白40(amyloid-beta 40, A β 40)被巨噬细胞吞噬后,会诱导巨噬细胞产生大量迁移体,且迁移体数量与CAA的严重程度呈显著正相关。这些迁移体富集补体调节蛋白CD5L(CD5 molecule like),可黏附于脑血管内皮细胞并局部释放CD5L,诱导血管内皮细胞凋亡,进而损伤血脑屏障^[43]。迁移体在神经系统衰老过程中的作用也得到了最新研究证实。2025年,研究人员发现,脑膜相关巨噬细胞(BAMs)会在衰老过程中积累A β 40,进而上调TSPAN4表达,以促进迁移体生成。这些迁移体富含AIM蛋白,释放后可激活小胶质细胞CD16受体及其下游促衰老信号通路(NF- κ B/ERK),加速全脑衰老进程^[44]。

4.4 迁移体与纤维化疾病

纤维化疾病的核心是成纤维细胞异常活化与细胞外基质(ECM)过度沉积,迁移体通过调控细胞间通讯、介导损伤信号传递及驱动胞外基质重塑,在多种纤维化疾病的进程中扮演关键角色。

纤维化相关细胞因子(如转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF))可上调迁移相关基因的表达,进而促进细胞迁移与迁移体生成;此时迁移体可参与细胞因子的运输与传递,加速纤维化病变的进展。在增殖性玻璃体视网膜病变(proliferative vitreoretinopathy, PVR)中,研究发现TGF- β 1可诱导视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞中四旋蛋白4(TSPAN4)的表达上调,促使其形成更多迁移体。邻近的RPE细胞内吞并摄取含有蛋白质与RNA的迁移体后,其迁移与增殖能力显著增强,进而推动上皮-间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)进程,促进PVR纤维化膜形成,最终导致视网膜脱离^[45]。

此外,迁移体还可通过介导成纤维细胞与免疫细胞间的通讯,促进纤维化的发生与发展。在脓毒症相关肺纤维化(sepsis-associated pulmonary fibrosis, SAPF)中,脂多糖(LPS)可抑制肺成纤维细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (PGC-1 α)的表达,引发线粒体功能障碍,进而促使含有线粒体DNA(mtDNA)的迁移体生成并向胞外释放;这些迁移体被巨噬细胞吞噬后,会加速巨噬细胞-肌成纤维细胞转化(macrophage-myofibroblast transition, MMT)进程,促进肌成纤维细胞聚集与胶原沉积,最终加速肺纤维化的发生发展^[46]。

5 未来发展方向展望

自 2015 年被首次发现以来,迁移体这一由细胞迁移衍生的新型细胞器,已从最初令人惊奇的微观现象,迅速发展为细胞生物学领域中充满活力的前沿方向。本综述梳理了迁移体研究从基础到前沿的进展,涵盖其独特的生物发生机制、多样化的生物学功能及其日益凸显的疾病相关性。回顾十年来的研究历程,迁移体生物学研究虽已取得长足进步,但整体仍处于起步阶段,其研究的广度与深度均有巨大拓展空间。

首先,当前对迁移体形成和功能理解仍停留在框架层面,许多核心机制的分子细节尚未阐明。例如,细胞如何选择性地将 mRNA 或受损线粒体而非其他物质装入迁移体? 细胞内或许存在特定的“分选信号”、RNA 结合蛋白或膜受体复合物,未来可利用 CRISPR 筛选、蛋白质组学等技术,系统性鉴定负责迁移体内含物选择性装载的分子机器。不同细胞类型(如肿瘤细胞与免疫细胞)产生的迁移体,可能存在更具特异性的标志物与功能差异,且可能存在功能特化的迁移体亚群。此外,在生理功能层面,迁移体作为细胞迁移过程中释放的动态信号载体,可能在免疫应答过程中发挥潜在调控作用。研究人员发现,当小鼠受到细菌感染,或用脂多糖诱导其出现炎症反应时,血液中中性粒细胞迁移体的数量会急剧增多^[6]。这一现象提示,中性粒细胞迁移体的产生或许是免疫系统应对感染或炎症时的重要免疫反应环节,且感染或炎症引发的凝血系统紊乱,可能与迁移体存在密切关联。

其次,目前迁移体研究进展面临的瓶颈仍是技术限制。未来可开发基于新型高特异性标志物(如针对不同亚群的特异性抗体)的创新分离方法,实现迁移体更高纯度、更高得率的制备;构建可对迁移体进行细胞特异性标记与追踪的报告基因小鼠模型,实现在活体动物各组织器官内对迁移体生命周期的可视化研究;发现或设计可逆、特异性抑制迁移体形成或释放的小分子化合物,为迁移体的功能研究及相关疾病的治疗干预提供优质工具。

最后,迁移体在临床医学与转化医学领域展现出巨大的应用潜力。

(i) 迁移体作为治疗靶点。未来可进一步探索通过靶向迁移体形成(如抑制 TSPAN4 表达)或干预其功能(如阻断其与靶细胞的结合),构建抑制肿瘤转移或纤维化疾病的治疗策略。

(ii) 迁移体作为液体活检标志物。已有研究

发现,在尿液中检测足细胞释放的“损伤相关”迁移体,可作为早期监测足细胞损伤的新型诊断标志物^[47]。前文亦提及,迁移体相关基因(如 ITGB1)可作为急性心肌梗死的新颖标志物^[41]。此外,迁移体的形成依赖细胞迁移行为,这一特性使其在指示侵袭性肿瘤方面可能具备独特优势。例如,癌细胞发生侵袭和转移时,其迁移行为会发生显著改变,所产生迁移体的数量、成分等也会相应变化。通过检测血液等体液中迁移体的此类特征性改变,有望在癌症早期发现病变迹象,同时可根据迁移体特征的动态变化,判断患者预后并评估治疗效果。未来可依托大型临床队列研究,验证迁移体作为新型液体活检标志物在癌症早期诊断、预后判断及疗效监测中的可行性。

(iii) 工程化迁移体作为疫苗或药物载体。迁移体具有天然的高载量与靶向趋向性特征,高载量使其可携带更多药物分子,提升药物递送效率;靶向趋向性则使其能更精准地抵达靶组织或靶细胞。这些优势提示,未来有望将迁移体工程化为新型药物递送载体,应用于肿瘤等疾病的靶向治疗。近期,研究人员通过低渗刺激与细胞骨架扰动的协同诱导,成功高效制备出结构和分子组成与天然迁移体高度一致的工程化迁移体(eMigrasome)^[48]。多种哺乳动物细胞均可被用于 eMigrasome 的大规模制备,攻克了天然迁移体产量低、异质性高的技术难题。且 eMigrasome 具备良好的结构稳定性,室温下可保存至少 14 d,能高效装载蛋白、mRNA 等多种生物大分子,实现抗原的精准递送,为其作为疫苗或药物载体奠定了坚实的技术基础。实验证实,基于 eMigrasome 构建的疫苗平台可诱导机体产生强效且持久的免疫应答,对包括新冠病毒在内的多种病原体感染均展现出显著的保护效果^[48]。这一突破性进展为疫苗研发和药物递送领域开辟了全新路径,尤其在冷链运输受限的地区,其应用前景更为广阔。

迁移体生物学作为一个新兴的研究领域,目前仍处于快速发展阶段。该领域的进一步突破,依赖于对迁移体形成机制、生理功能及疾病关联的深入解析,三者相互依存、层层递进。未来的研究应整合多组学技术与跨学科方法,进一步挖掘临床资源,构建从分子机制到诊疗应用的完整研究链条。期待这些探索能够推动迁移体从基础研究发现向临床转化落地,最终为疾病的诊断和治疗提供全新的思路与方法。

参考文献:

- [1] MA Liang, LI Ying, PENG Junya, et al. Discovery of the migrasome, an organelle mediating release of cytoplasmic contents during cell migration [J]. *Cell Research*, 2015, 25(1): 24-38.
- [2] WANG Mengdie, XIONG C A, MERCURIO A M. PD-L1 promotes rear retraction during persistent cell migration by altering integrin β_4 dynamics[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2022, 221(5): e202108083. DOI: 10.1083/jcb.202108083.
- [3] YU Shunbang, YU Li. Migrasome biogenesis and functions[J]. *The FEBS Journal*, 2022, 289(22): 7246-7254.
- [4] JIANG Dong, JIANG Zheng, LU Di, et al. Migrasomes provide regional cues for organ morphogenesis during zebrafish gastrulation[J]. *Nature Cell Biology*, 2019, 21(8): 966-977.
- [5] ZHANG Cuifang, LI Tianqi, YIN Shuyao, et al. Monocytes deposit migrasomes to promote embryonic angiogenesis[J]. *Nature Cell Biology*, 2022, 24(12): 1726-1738.
- [6] JIANG Dong, JIAO Lin, LI Qing, et al. Neutrophil-derived migrasomes are an essential part of the coagulation system [J]. *Nature Cell Biology*, 2024, 26(7): 1110-1123.
- [7] JIAO Haifeng, JIANG Dong, HU Xiaoyu, et al. Mitocytosis, a migrasome-mediated mitochondrial quality-control process[J]. *Cell*, 2021, 184(11): 2896-2910. e13.
- [8] KALRA H, DRUMMEN G P C, MATHIVANAN S. Focus on extracellular vesicles: introducing the next small big thing[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(2): 170. DOI: 10.3390/ijms17020170.
- [9] ANAND S, SAMUEL M, KUMAR S, et al. Ticket to a bubble ride: Cargo sorting into exosomes and extracellular vesicles [J]. *Biochimica Biophysica Acta Proteins Proteomics*, 2019, 1867(12): 140203. DOI: 10.1016/j.bbapap.2019.02.005.
- [10] HUANG Yuwei, ZUCKER B, ZHANG Shaojin, et al. Migrasome formation is mediated by assembly of micron-scale tetraspanin macrodomains [J]. *Nature Cell Biology*, 2019, 21(8): 991-1002.
- [11] JIANG Dong, HE Jinzhao, YU Li. The migrasome, an organelle for cell-cell communication[J]. *Trends in Cell Biology*, 2025, 35(3): 205-216.
- [12] FRIEDL P, WOLF K. Plasticity of cell migration: A multiscale tuning model[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2010, 188(1): 11-19.
- [13] YU Jinqiang, ZHOU Wenbo, WANG Dongju, et al. Inchworm migration facilitates amoeboid cell adaptation to high-adhesion environments[J]. *Developmental Cell*, 2025, 60(22): 3002-3017. e5.
- [14] LI Diyin, YANG Qi, LUO Jianhua, et al. Bacterial toxins induce non-canonical migracytosis to aggravate acute inflammation[J]. *Cell Discovery*, 2024, 10(1): 112. DOI: 10.1038/s41421-024-00729-1.
- [15] JIAO Haifeng, LI Xiaopeng, LI Ying, et al. Localized, highly efficient secretion of signaling proteins by migrasomes [J]. *Cell Research*, 2024, 34(8): 572-585.
- [16] LI Yong, WEN Yiling, LI Ying, et al. Rab10-CAV1 mediated intraluminal vesicle transport to migrasomes [J]. *PNAS*, 2024, 121(30): e2319267121. DOI: 10.1073/pnas.2319267121.
- [17] ZAIDEL-BAR R. Job-splitting among integrins [J]. *Nature Cell Biology*, 2013, 15(6): 575-577.
- [18] WEHRLE-HALLER B. Structure and function of focal adhesions [J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2012, 24(1): 116-124.
- [19] WU Danni, XU Yue, DING Tianlun, et al. Pairing of integrins with ECM proteins determines migrasome formation [J]. *Cell Research*, 2017, 27(11): 1397-1400.
- [20] LU Puzhong, LIU Rui, LU Di, et al. Chemical screening identifies ROCK1 as a regulator of migrasome formation [J]. *Cell Discovery*, 2020, 6(1): 51. DOI: 10.1038/s41421-020-0179-6.
- [21] LOCK F E, RYAN K R, POULTER N S, et al. Differential regulation of adhesion complex turnover by ROCK1 and ROCK2 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31423. DOI: 10.1371/journal.pone.0031423.
- [22] HUITEMA K, VAN DEN DIKKENBERG J, BROUWERS J F, et al. Identification of a family of animal sphingomyelin synthases [J]. *The EMBO Journal*, 2004, 23(1): 33-44.
- [23] LIANG Haisha, MA Xinyu, ZHANG Yuanyuan, et al. The formation of migrasomes is initiated by the assembly of sphingomyelin synthase 2 foci at the leading edge of migrating cells [J]. *Nature Cell Biology*, 2023, 25(8): 1173-1184.
- [24] KOLAY S, BASU U, RAGHU P. Control of diverse subcellular processes by a single multifunctional lipid phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate [PI(4, 5)P₂] [J]. *The Biochemical Journal*, 2016, 473(12): 1681-1692.
- [25] VAN DEN BOUT I, DIVECHA N. PIP5K-driven PtdIns(4, 5)P₂ synthesis: regulation and cellular functions [J]. *Journal of Cell Science*, 2009, 122(Pt 21): 3837-3850.
- [26] CHEN Xiaofan, WAN Jun, YU Bo, et al. PIP5K1 α promotes myogenic differentiation via AKT activation and calcium release [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2018, 9(1): 33. DOI: 10.1186/s13287-018-

- 0770-z.
- [27] DING Tianlun, JI Jinyao, ZHANG Weiyang, et al. The phosphatidylinositol (4, 5)- bisphosphate-Rab35 axis regulates migrasome formation [J]. *Cell Research*, 2023, 33(8): 617-627.
- [28] FAN Changyuan, SHI Xuemeng, ZHAO Kaikai, et al. Cell migration orchestrates migrasome formation by shaping retraction fibers [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2022, 221(4): e202109168. DOI:10.1083/jcb.202109168.
- [29] HAN Yiyang, YU Li. Calcium ions promote migrasome formation via Synaptotagmin-1 [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2024, 223(8): e202402060. DOI: 10.1083/jcb.202402060.
- [30] STANEVA G, ANGELOVA M I, KOUMANOV K. Phospholipase A2 promotes raft budding and fission from giant liposomes [J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2004, 129(1): 53-62.
- [31] LE H A, MAYOR R. Cell-matrix and cell-cell interaction mechanics in guiding migration [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2023, 51(4): 1733-1745.
- [32] JIAO Haifeng, LI Xiaopeng, LI Ying, et al. Packaged release and targeted delivery of cytokines by migrasomes in circulation [J]. *Cell Discovery*, 2024, 10(1): 121. DOI:10.1038/s41421-024-00749-x.
- [33] ZHU Mingli, ZOU Qin, HUANG Romgyao, et al. Lateral transfer of mRNA and protein by migrasomes modifies the recipient cells [J]. *Cell Research*, 2021, 31(2): 237-240.
- [34] LEE S Y, CHOI S H, KIM Y, et al. Migrasomal autophagosomes relieve endoplasmic reticulum stress in glioblastoma cells [J]. *BMC Biology*, 2024, 22(1): 23. DOI:10.1186/s12915-024-01829-w.
- [35] ZHANG Kangnan, ZHU Zhenhua, JIA Rongrong, et al. CD151-enriched migrasomes mediate hepatocellular carcinoma invasion by conditioning cancer cells and promoting angiogenesis [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2024, 43(1): 160. DOI: 10.1186/s13046-024-03082-z.
- [36] LIU Wanshun, LI Lei, BAI Xiaoming, et al. Osteosarcoma cell-derived migrasomes promote macrophage M2 polarization to aggravate osteosarcoma proliferation and metastasis [J]. *Advanced Science*, 2025, 12(17): 2409870. DOI: 10.1002/advs.202409870.
- [37] ZHANG Yaxing, WANG Jing, DING Yungang, et al. Migrasome and tetraspanins in vascular homeostasis: Concept, present, and future [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 438. DOI: 10.3389/fcell.2020.00438.
- [38] ZHENG Yue, LANG Yuheng, QI Bingcai, et al. TSPAN4 and migrasomes in atherosclerosis regression correlated to myocardial infarction and pan-cancer progression [J]. *Cell Adhesion & Migration*, 2023, 17(1): 14-19.
- [39] SUN Ping, LI Yifei, YU Weidong, et al. Low-intensity pulsed ultrasound improves myocardial ischaemia-reperfusion injury via migrasome-mediated mitocytosis [J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2024, 14(7): e1749. DOI:10.1002/ctm2.1749.
- [40] ZHANG Kangnan, CHEN Jiong, ZHU Zhenhua, et al. CD74 blockade disrupts endothelial migrasome signaling to prevent inflammatory macrophage differentiation and inhibit atherosclerotic progression [J]. *Advanced Science*, 2025, 12(35): e02838. DOI:10.1002/advs.202502838.
- [41] ZHU Yihao, CHEN Yuxi, XU Jiajin, et al. Unveiling the potential of migrasomes: A machine-learning-driven signature for diagnosing acute myocardial infarction [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(7): 1626. DOI: 10.3390/biomedicines12071626.
- [42] SCHMIDT-POGODA A, STRECKER J K, LIEB-MANN M, et al. Dietary salt promotes ischemic brain injury and is associated with parenchymal migrasome formation [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209871. DOI:10.3390/biomedicines12071626.
- [43] HU Mengyan, LI Tiemei, MA Xiaomeng, et al. Macrophage lineage cells-derived migrasomes activate complement-dependent blood-brain barrier damage in cerebral amyloid angiopathy mouse model [J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 3945. DOI: 10.1038/s41467-023-39693-x.
- [44] HU Mengyan, KANG Xinmei, LIU Zhiruo, et al. Senescent-like border-associated macrophages regulate cognitive aging via migrasome-mediated induction of paracrine senescence in microglia [J]. *Nature Aging*, 2025, 5(10): 2039-2054.
- [45] WU Liangjing, YANG Shuai, LI Hui, et al. TSPAN4-positive migrasome derived from retinal pigmented epithelium cells contributes to the development of proliferative vitreoretinopathy [J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 519. DOI: 10.1186/s12951-022-01732-y.
- [46] PENG Yawen, MEI Shuya, QI Xiaohui, et al. PGC-1 α mediates migrasome secretion accelerating macrophage-myofibroblast transition and contributing to sepsis-associated pulmonary fibrosis [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2025, 57(4): 759-774.
- [47] LIU Ying, LI Shan, RONG Weiwei, et al. Podocyte-released migrasomes in urine serve as an indicator for early podocyte injury [J]. *Kidney Diseases (Basel)*, 2020, 6(6): 422-433.
- [48] WANG Dongju, WANG Haifang, WAN Wei, et al. Engineered migrasomes provide a robust and thermally stable vaccination platform [J]. *eLife*, 2025, 13: RP97621. DOI:10.7554/eLife.97621.