DOI: 10.13376/j.cbls/2016061
文章编号：1004-0374(2016)04-0480-06

G-CSF动员造血干细胞机制研究进展

李程程，孟爱民*
(中国医学科学院医学实验动物学研究所，北京 100021)

摘　要：人类粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 是临床上广泛应用的细胞因子之一，最早用于治疗中性粒细胞减少症，降低癌症患者化疗后的死亡率。在临床应用中发现，其可以有效地动员骨髓中造血干细胞进入外周血，目前是临床上最常用的造血干细胞动员剂。介绍了 G-CSF 的生物学特性，并详细阐述了 G-CSF 动员造血干细胞的机制，为临床上 G-CSF 提高动员效率、减少副作用，以及为新型造血干细胞动员剂的开发提供理论基础。

关键词：人类粒细胞集落刺激因子；动员造血干细胞；机制；蛋白酶；脂类
中图分类号：R733；R73-35　　**文献标志码**：A

Research progress on the hematopoietic stem cell mobilization mechanism of G-CSF

LI Cheng-Cheng, MENG Ai-Min*
(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Peking Union Medical College (PUMC), Beijing 100021, China)

Abstract: G-CSF has been widely used in clinical, and it is not only used to treat neutropenia, but also used to reduce the mortality of cancer patients after chemotherapy. What's more, G-CSF is the most widely used hematopoietic stem cell (HSC) mobilization agent at present. The review introduced the biology of G-CSF, and focused on the HSC mobilization mechanism of G-CSF. To explore the exact mechanism is necessary to improve the efficiency of G-CSF mobilization, and to provide a theoretical basis for the development of new hematopoietic stem cell mobilization agents in the future.

Key words: G-CSF; HSC mobilization; mechanism; protease; lipid

造血干细胞 (hematopoietic stem cell, HSC) 移植可以治疗许多血液病，包括血液系统恶性肿瘤，如急性白血病、慢性粒细胞白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征等。其中，外周血造血干细胞是造血干细胞移植的重要来源之一，充足的造血干细胞数目是移植成功的重要前提。G-CSF 可以有效地将骨髓中的造血干细胞动员到外周血，满足临床移植的需要。近年来，对于 G-CSF 的动员机制研究有了很大的进展，但是尚未完全阐明。对于 G-CSF 动员机制的探究有助于 G-CSF 临床上提高动员效率，减少副作用，也为新型动员剂的研发提供理论基础。本文将综述 G-CSF 动员造血干细胞机制的研究进展。

1　G-CSF的生物学特性

人类粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 基因长约 23 kb，含 5 个外显子和 4 个内含子。G-CSF 的生物学效应是通过与效应细胞表面特异受体结合而产生作用的。G-CSF 受体 (G-CSF receptor, G-CSF/R) 是一个单独的同型二聚体。在生理状态下，G-CSF 的血浆浓度很低，几乎检测不到，但是当发生感染时，G-CSF 的浓度会显著升高 [1]。在生理和病理状态下，中性

收稿日期：2014-09-09；修回日期：2014-10-25
基金项目：国家自然科学基金项目(81372928，81129020)
*通信作者：E-mail: ai_min_meng@126.com

粒细胞数目的多少很大程度上依赖于 G-CSF 的调节。尤其是发生感染后或使用化疗药物过程中，G-CSF 可以促进中性粒细胞的大量生成 [1]。最早发现 G-CSF 可以促进中性粒细胞形成是通过实验证明 G-CSF 可以促进骨髓细胞在半固体培养基中生成中性粒细胞集落。进一步的证据显示，在缺乏 G-CSF 或者 G-CSF 受体的小鼠中，会产生慢性严重性中性粒细胞缺乏症 [2]，并且 G-CSF 可以抑制中性粒细胞的凋亡 [3]，增加中性粒细胞在感染组织的生存率 [4]。

在应激条件下，很多组织可以产生 G-CSF，如炎症介质脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、干扰素 (interferon-β, IFN-β)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、白介素 -17 (interleukin-17, IL-17) 和白介素 -1 (IL-1)，可以诱导内皮细胞、巨噬细胞、表皮细胞和成纤维细胞中产生 G-CSF[5-6]。

2 造血干细胞龛简介

造血干细胞是原始的未分化的细胞，能够通过增殖分化产生各系成熟的造血细胞，并且，它们具有自我更新的能力，能够在静止状态和快速增殖分化之间达到一个平衡。造血干细胞不对称分裂，一个造血干细胞可以产生两个子细胞：一个仍然具有造血干细胞特性，另一个可以迁移到特定的骨髓微环境中分化成为祖细胞，这个特定的骨髓微环境就称为干细胞龛 [7]。

解剖学上来讲，造血干细胞龛紧密地与骨内膜相连，由多种细胞和分子构成“基质”，共同支持了造血干细胞龛。主要的代表细胞有间质细胞 (骨组织的成骨细胞、破骨细胞、成骨细胞邻近的巨噬细胞、软骨细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、网状内皮细胞、淋巴细胞和巨噬细胞、血管内皮细胞以及间充质干细胞、肌细胞、自主神经系统、无细胞基质)。元素，包括细胞外基质、胶原和矿物 [8]。造血干细胞龛主要是支持细胞以及支持细胞表达的信号分子共同构成的 HSCs 生存的微环境，用以调节造血干细胞的增殖、分化、迁移和归巢等生理活动。造血干细胞龛中基质细胞及其信号因子的变化与造血干细胞动员息息相关。

3 G-CSF动员造血干细胞的机制

3.1 G-CSF在造血干细胞动员中的应用

造血干细胞移植是临床上血液系统恶性肿瘤的一种最常用的治疗手段，主要有自体移植和异体移植两种方式。自体造血干细胞移植主要用于治疗淋巴瘤和多发性骨髓瘤 [9-11]。异体的造血干细胞移植主要适用于慢性粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征、重型再生障碍性贫血等，用以恢复造血干细胞功能，目前也多应用于造血系统肿瘤的细胞免疫治疗 [11-12]。

传统的治疗方法，无论是自体移植或是异体移植，都是在全身麻醉的前提下，抽取捐献者髂骨的骨髓。捐赠方式较为复杂，并且会对捐赠者造成一定程度的损伤。临床前的数据显示，G-CSF 可以动员骨髓中的造血细胞进入外周血，并且在 G-CSF 治疗的小鼠脾脏中，可以检测到各系祖细胞的显著增加 [13]。Duhrsen 等 [14] 进一步确认，G-CSF 在癌症患者中也可以有效地动员造血干细胞到外周血。随后的临床试验也进一步证实，无论是正常的患者还是癌症患者，G-CSF 可以动员足够的造血干祖细胞，从而有效地满足自体和异体造血干细胞移植的需要 [15-16]。G-CSF 动员造血干细胞不仅可以增加外周血中造血干细胞数目，使其达到临床上需要的用量，还可以促进移植后中性粒细胞和血小板数目的恢复，提高移植成功率 [17]。因此，外周血造血干细胞是造血干细胞移植的重要来源。

3.2 G-CSF动员造血干细胞机制

G-CSF 动员造血干细胞的生物学机制已经被广泛研究，但是理解仍然不全面。目前的研究认为，G-CSF 动员造血干祖细胞并不是通过直接作用在这些细胞上。科学家利用一些造血细胞嵌合表达 G-CSF 受体的小鼠模型证明，在这些小鼠中造血祖细胞缺少 G-CSFR，并不影响 G-CSF 的动员作用；但是，如果全体造血细胞都缺乏 G-CSFR，则会使 G-CSF 动员失败。这说明了 G-CSF 并不单独作用在单个造血干细胞，而是间接作用 [18]。总结一下目前 G-CSF 动员造血干细胞的机制，有以下几个方面。

3.2.1 G-CSF通过破坏交联动员造血干细胞

造血干细胞存在骨髓龛中，骨髓龛中的一些细胞和化学因子等共同调节造血干细胞的生长、存活和分化 [19]。一旦造血干细胞和骨髓龛中的相互吸引的因素被破坏，那么 HSCs 就会动员到外周血中。许多调控造血干细胞动员的“滞留因子”已经被鉴定，其中起到关键作用的两对因子是 (VLA)-4/VCAM1 (vascular cellular adhesion molecule-1) 黏附因子和 SDF-1/CXCR4 化学吸引因子的相互作用。SDF-1 属于趋化因子 CXC 亚家族，被命名为 CXCL12，

主要由 CAR、Nestin+ 间充质干细胞 (Nestin+MSC)、成骨细胞和内皮细胞等基质层细胞分泌。CXCR4 则主要表达在造血干细胞表面。条件性敲除 CXCR4 和 SDF-1α 都可以导致造血干细胞动员 [20-21]。早期实验集中表明，G-CSF 可以减少成骨细胞中 SDF-1 的表达 [22]；近年来，对于 G-CSF 动员机制的深入研究发现，Nestin+MSC 表达高水平的 SDF-1 和其他的 HSC 调节因子，对造血干细胞动员起到至关重要的作用 [23]。VLA-4 表达在造血干细胞表面，其可以黏附在基质层 VCAM-1、OPN (osteopontin) 上，VCAM-1 和 OPN 主要由成骨细胞分泌。G-CSF 一旦破坏 (VLA)-4/VCAM1 黏附因子和 SDF-1/CXCR4 化学吸引因子的相互作用，即会引起造血干细胞的动员 [24-25]。然而，G-CSF 引起 HSC 的动员是否会引起 (VLA)-4/VCAM1 黏附因子和 CXCL12/CXCR4 化学吸引因子的相互作用被破坏还存在争议。

3.2.2 G-CSF调节蛋白酶活性动员造血干细胞

中性粒蛋白水解酶可以切断 HSC 上关键的滞留因子与微环境的相互联系，如 CXCL12/CXCR4[25] 和 (VLA)-4/VCAM1[26]，引起造血干细胞动员。G-CSF 提高中性粒蛋白水解酶的活性，而当蛋白酶的活性升高时候，相应的滞留因子与微环境中的因子相互作用被破坏。降低这些酶的活性，动员程度也会随之降低。在蛋白酶缺陷的小鼠中，VCAM1 与 (VLA)-4 的相互作用并没有被破坏，说明 VCAM1 并不是 G-CSF 动员造血干细胞的必要条件。然而，在这些蛋白酶缺陷的小鼠中，CXCR4 和 CXCL12 都减少了 [25]。其中，CD26 是一种氨基肽酶，目前利用基因敲除小鼠已经证明，CD26 蛋白酶缺陷会减弱 G-CSF 引起的造血祖细胞的动员作用 [27]。它可以破坏 CXCL12 的结构，从而影响其与 CXCR4 的结合。上述结果表明，G-CSF 可以通过调节蛋白水解酶的活性，破坏造血干细胞和微环境之间滞留因子的相互作用，从而有效地动员造血干细胞。

3.2.3 G-CSF通过脂类的作用影响造血干细胞动员

有许多报道是关于造血干细胞龛中“滞留因子”的，但是却鲜有报道探究诱导造血干细胞动员的“诱导因子”。这个假说一直以来备受争议，然而，最近的证据显示，一个具有生物活性的脂类 1- 磷酸鞘氨醇 (sphingosine 1-phosphate, S1P) 可以作为一个诱导因子 [28-29]。S1P 是一个造血干细胞化学吸引物，它的活性被一系列 G- 蛋白偶联受体 $S1P_1$~$S1P_5$ 所介导，其中 $S1P_1$ 是 HSC 的主要受体 [30]。S1P 在血浆中浓度高，而在组织中则是浓度低，包括骨髓，这就导致从组织到血液有一个从低到高的浓度梯度 [31]。S1P 在血浆中主要由红细胞、血小板和内皮细胞产生 [32]。它也可以通过 p38/Akt/mTOR 信号通路抑制 SDF-1 的表达 [29]。而 $S1P_1$ 在 G-CSF 动员造血干细胞中的作用还尚待研究，大部分的实验都没有检测到 G-CSF 动员作用和 S1P 的关系 [28]。在小鼠实验中，G-CSF 治疗后，观测到 S1P 在血浆浓度中瞬间增加，这也有可能是因为补体级联反应的激活和膜攻击复合物作用在红细胞上，从而使得红细胞释放 S1P，也可能是由于激活了鞘氨醇 -1 使得 S1P 的产量增加，或者增强了鞘氨醇磷酸酶 -1 对 S1P 降解的阻断，从而使得 S1P 血浆浓度增加 [29-33]。然而，在人类的 AMD3100 或者 G-CSF 动员的临床病例中，也并未检测到 S1P 在血浆中有升高的现象 [28]。血浆中 S1P 浓度的增加是否是造血干细胞动员的必要条件仍需要更多的实验结果证明。

3.2.4 G-CSF通过损伤微环境影响造血干细胞动员

G-CSF 可以增加骨髓中髓系细胞的数目，但也会对一些细胞有损伤作用，如引起骨内膜中成骨细胞的丢失 [32]，还可以增加破骨细胞的活性 [34]。但是，最近的研究也显示破骨细胞并没有在 G-CSF 诱导的动员中起到重要的作用 [35]。在转基因小鼠中，成骨细胞急性缺失，可以使造血干细胞在没有 G-CSF 的前提下动员到外周血，说明了成骨细胞对于造血干细胞的滞留起到了重要的作用，并且它们的缺失会引起造血干细胞的动员 [36]。骨翻转 (bone turnover) 在 G-CSF 引起的动员中起到了重要的作用，成骨细胞被抑制可以减弱 G-CSF 的动员作用。成骨细胞可以生成一些酶，降解微环境中的组分，其效果类似于中性粒细胞酶 [34,37]。另外，G-CSF 动员造血干细胞还可以减少成骨细胞邻近的巨噬细胞 (osteomacs)[38] 和骨细胞 (osteocytes)[39] 的数目，但不影响 CAR 细胞和 Nestin+MSC 数目。由此可见，G-CSF 可以破坏微环境中的多种细胞组分，引起造血干细胞动员。

3.2.5 G-CSF通过神经系统动员造血干细胞

当交感神经被阻断的时候，G-CSF 引起的动员作用也会被明显抑制 [40]，说明神经系统在 G-CSF 引起的造血干细胞动员过程中起到至关重要的作用。在这个过程中，β2 和 β3 受体共同起作用。在小鼠中，服用 β- 受体阻断剂普萘洛尔，或多巴胺 β- 羟化酶 (Dbh) 基因缺陷 (多巴胺 β- 羟化酶可以将多巴胺转化成去甲肾上腺素)，均会减弱 G-CSF 的动

员作用，说明造血干细胞动员需要外周 β2- 肾上腺素受体信号。而 β3 肾上腺素受体信号可以调节昼夜节律振荡 (circadian oscillations) 介导的去甲肾上腺素释放、CXCR4 表达和 SDF-1α 生成，引起造血细胞从骨髓龛中规律的动员 [41]。

G-CSF 诱导的造血干细胞龛改变很多是由交感神经系统介导，包括成骨细胞和骨细胞的减少 [39]。G-CSF 可以通过交感神经系统减弱成骨细胞的功能，导致成骨细胞有一个明显的“扁平状”表现。β2 肾上腺素信号通路可以上调成骨细胞维他命 D 受体 (VDRs) 表达。而 VDR 与 G-CSF 引起的成骨细胞功能抑制密切相关，VDR 敲除小鼠可以减弱 G-CSF 引起的造血干细胞动员作用。β2- 肾上腺素信号还可以调节破骨细胞的分化。另外，神经系统调节 Nestin+MSCs 细胞功能，从而影响 CXCR12 的表达 [41]，可见交感神经系统调节骨髓龛细胞功能具有多靶点、多通路特征。除了造血干细胞龛，人的造血干细胞也表达 β2 肾上腺素和多巴胺受体，神经递质可以直接作用在人的造血干细胞上，神经递质的刺激可以增强造血干细胞对 CXCL12 的响应。另外，G-CSF 可以增加 β2 肾上腺素和多巴胺受体在造血干细胞上的表达 [42]。综上可见，G-CSF 可以通过调节神经系统影响造血干细胞的动员。

交感神经系统是 G-CSF 引起的造血干细胞动员的一个重要的机制，这一假说似乎在人的身上还缺乏有力的证据。有报道显示临床上患者用了 β 阻断剂后 $CD34^+$ 细胞动员失败，但是病例数有限，不排除偶然因素 [43]。

3.2.6 G-CSF损伤吞噬细胞的作用动员造血干细胞

利用 Clo-lip 敲除巨噬细胞可以诱导造血干细胞动员，这些巨噬细胞被定义为 $Gr\text{-}1^-F4/80^+CD^{mid}CD169^+$。在动物模型中，$CD169^+$ 巨噬细胞被特异性敲除，造血干细胞的动员作用会增强 [44]。骨髓龛中有少量的巨噬细胞和成骨细胞相连，为其生长成熟提供营养，定义为与成骨细胞紧密相连的巨噬细胞 (osteomac)[38]，osteomac 细胞在 G-CSF 动员造血干细胞后也会发生减少。osteomac 和 $CD169^+$ 巨噬细胞的缺失都会引起造血干细胞动员。然而，它们的动员作用机制各不相同。osteomac 细胞可以对成骨细胞提供保护和支持 [38]，G-CSF 可以减少 ostemac 细胞数目，进而造成成骨细胞数目和功能的降低，诱导造血干细胞动员。而体外实验显示，$CD169^+$ 巨噬细胞可以促进 Nestin+MSC 细胞分泌 CXCL12[45]，G-CSF 会引起 $CD169^+$ 巨噬细胞减少，缺失了 $CD169^+$ 巨噬细胞会引起 CXCL12 表达减少，从而引起造血干细胞动员。上述的实验均显示了单核细胞来源的巨噬细胞在 G-CSF 引起的造血干细胞动员过程起到至关重要的作用，G-CSF 可以引起上述细胞的数目降低，从而减弱了它们对间充质来源细胞的支持作用，最终影响 CXCL12 的表达。

4 总结

目前外周血造血干细胞移植因移植相关死亡率低、植入效率高、副作用小、干细胞易于采集等特点，在临床上广泛应用。造血干细胞动员是外周血造血干细胞移植获得干细胞的重要来源，但动员数目不足，以及动员后的造血干细胞造血重建能力降低仍然是影响移植成功率主要原因。因此，对造血干细胞动员机制的研究更显重要。本文主要阐述了 G-CS 动员造血干细胞的机制，在细胞水平上，G-CSF 可以诱发一系列的平行事件，包括：(1) 中性粒和其前体细胞的扩增；(2) 激活外周神经系统，减少 osteomacs 和骨细胞，进而直接或间接抑制了成骨细胞，抑制了 CXCL12 和一些细胞黏附因子的表达；(3) 粒细胞的扩增也促进了大量的蛋白水解酶的表达，它们可以减少细胞和化学因子对造血干细胞的滞留作用；(4) 外周循环中 S1P 的表达对 HSC 有化学趋化作用。

由此可见，G-CSF 动员造血干细胞的机制是错综复杂的，尽管目前对于其动员机制的研究有了很大的进步，但是确切的机制还需要进一步探究。例如，G-CSF 除了作用在骨髓龛外是否直接作用在干祖细胞本身，以及这些机制是否单一因素就足够诱导动员还是需要彼此配合共同发挥作用，这些都尚未被完全阐明。近年来关于造血干细胞动员机制的研究进展，为探索出一个最佳动员方案提供了理论基础。对各种机制进一步的研究，以及在此基础上如何开发应用新型的动员剂，以减少 G-CSF 动员导致的副作用，增大动员效率，应该成为下一步研究的重点。

[参 考 文 献]

[1] Bendall LJ, Bradstock KF. G-CSF: from granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. Cytokine Growth Factor Rev, 2014, 25: 355-67

[2] Zhao SQ, Li JM. G-CSF and its receptor in hematonosis. J Exp Hematol, 2015, 23: 871-7

[3] Colotta F, Re F, Polentarutti N, et al. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. Blood, 1992, 80: 2012-20

[4] Gregory AD, Hogue LA, Ferkol TW, et al. Regulation of systemic and local neutrophil responses by G-CSF during pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection. Blood, 2007, 109: 3235-43
[5] Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. J Exp Med, 1996, 183: 2593-603
[6] Sano E, Ohashi K, Sato Y, et al. A possible role of autogenous IFN-β for cytokine productions in human fibroblasts. J Cell Biochem, 2007, 100: 1459-76
[7] Angelopoulou MK, Tsirkinidis P, Boutsikas G, et al. New insights in the mobilization of hematopoietic stem cells in lymphoma and multiple myeloma patients. BioMed Res Int, 2014, 2014: 835138
[8] Yin T, Li L. The stem cell niches in bone. J Clin Invest, 2006, 116: 1195-201
[9] Kyle RA, Rajkumar SV. An overview of the progress in the treatment of multiple myeloma. Expert Rev Hematol, 2014, 7: 5-7
[10] Gascoyne RD, Moskowitz C, Shea TC. Controversies in BMT for lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19: S26-32
[11] Fitzhugh CD, Abraham AA, Tisdale JF, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with sickle cell disease: progress and future directions. Hematology, 2014, 28: 1171-85
[12] Parmar S, Ritchie DS. Allogeneic transplantation as anticancer immunotherapy. Curr Opin Immunol, 2014, 27: 38-45
[13] Tamura M, Hattori K, Nomura H, et al. Induction of neutrophilic granulocytosis in mice by administration of purified human native granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Biochem Biophys Res Commun, 1987, 142: 454-60
[14] Duhrsen U, Villeval JL, Boyd J, et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. Blood, 1988, 72: 2074-81
[15] DeLuca E, Sheridan WP, Watson D, et al. Prior chemotherapy does not prevent effective mobilisation by G-CSF of peripheral blood progenitor cells. Br J Cancer, 1992, 66: 893-9
[16] Grigg AP, Roberts AW, Raunow H, et al. Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) for mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers. Blood, 1995, 86: 4437-45
[17] Russell NH, Byrne JL. Allogeneic transplantation using peripheral blood stem cells. Best Pract Res Clin Haematol, 2001, 14: 685-700
[18] Liu F, Poursine-Laurent J, Link DC. Expression of the G-CSF receptor on hematopoietic progenitor cells is not required for their mobilization by G-CSF. Blood, 2000, 95: 3025-31
[19] Boulais PE, Frenette PS. Making sense of hematopoietic stem cell niches. Blood, 2015, 17: 2621-9
[20] Tzeng YS, Li H, Kang YL, et al. Loss of Cxcl12/Sdf-1 in adult mice decreases the quiescent state of hematopoietic stem/progenitor cells and alters the pattern of hematopoietic regeneration after myelosuppression. Blood, 2011, 117: 429-39
[21] Foudi A, Jarrier P, Zhang Y, et al. Reduced retention of radioprotective hematopoietic cells within the bone marrow microenvironment in $CXCR4^{-/-}$ chimeric mice. Blood, 2006, 107: 2243-51
[22] Christopher MJ, Link DC. Granulocyte colony-stimulating factor induces osteoblast apoptosis and inhibits osteoblast differentiation. J Bone Miner Res, 2008, 23: 1765-74
[23] Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. Nature, 2010, 466: 829-34
[24] Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, et al. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by GCSF or cyclophosphamide. J Clin Invest, 2003, 111: 187-96
[25] Levesque JP, Liu F, Simmons PJ, et al. Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-deficient mice. Blood, 2004, 104: 65-72
[26] Levesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutrophil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. Blood, 2001, 98: 1289-97
[27] Christopherson KW, Cooper S, Hangoc G, et al. CD26 is essential for normal G-CSF-induced progenitor cell mobilization as determined by $CD26^{-/-}$ mice. Exp Hematol, 2003, 31: 1126-34
[28] Juarez JG, Harun N, Thien M, et al. Sphingosine-1-phosphate facilitates trafficking of hematopoietic stem cells and their mobilization by CXCR4 antagonists in mice. Blood, 2012, 119: 707-16
[29] Golan K, Vagima Y, Ludin A, et al. S1P promotes murine progenitor cell egress and mobilization via S1P1-mediated ROS signaling and SDF-1 release. Blood, 2012, 119: 2478-88
[30] Yanai N, Matsui N, Furusawa T, et al. Sphingosine-1-phosphate and lysophosphatidic acid trigger invasion of primitive hematopoietic cells into stromal cell layers. Blood, 2000, 96: 139-44
[31] Rosen H, Goetzl EJ. Sphingosine 1-phosphate and its receptors: an autocrine and paracrine network. Nat Rev Immunol, 2005, 5: 560-70
[32] Ksiazek M, Chacinska M, Chabowski A, et al. Sources, metabolism, and regulation of circulating sphingosine-1-phosphate. J Lipid Res, 2015, 56: 1271-81
[33] Ratajczak MZ, Lee H, Wysoczynski M, et al. Novel insight into stem cell mobilization-plasma sphingosine-1-phosphate is a major chemoattractant that directs the egress of hematopoietic stem progenitor cells from the bone marrow and its level in peripheral blood increases during mobilization due to activation of complement cascade/membrane attack complex. Leukemia, 2010, 24: 976-85
[34] Kollet O, Dar A, Shivtiel S, et al. Osteoclasts degrade

endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells. Nat Med, 2006, 12: 657-664

[35] Rao M, Supakorndej T, Schmidt AP, et al. Osteoclasts are dispensable for hematopoietic progenitor mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in mice. Exp Hematol, 2015, 43: 110-4.e1-2

[36] Ferraro F, Lymperi S, Mendez-Ferrer S, et al. Diabetes impairs hematopoietic stem cell mobilization by altering niche function. Sci Transl Med, 2011, 3: 104ra101

[37] Schwab SR, Pereira JP, Matloubian M, et al. Lymphocyte sequestration through S1P lyase inhibition and disruption of S1P gradients. Science, 2005, 309: 1735-9

[38] Winkler IG, Sims NA, Pettit AR, et al. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs. Blood, 2010, 116: 4815-28

[39] Asada N, Katayama Y, Sato M, et al. Matrix-embedded osteocytes regulate mobilization of hematopoietic stem/progenitor cells. Cell Stem Cell, 2013, 12: 737-47

[40] Katayama Y, Battista M, Kao WM, et al. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. Cell, 2006, 124: 407-21

[41] Hoggatt J, Pelus LM. Many mechanisms mediating mobilization: an alliterative review. Curr Opin Hematol, 2011, 18: 231-8

[42] Spiegel A, Shivtiel S, Kalinkovich A, et al. Catecholaminergic neurotransmitters regulate migration and repopulation of immature human $CD34^+$ cells through Wnt signaling. Nat Immunol, 2007, 8: 1123-31

[43] Bonig H, Papayannopoulou T. Hematopoietic stem cell mobilization: updated conceptual renditions. Leukemia, 2013, 27: 24-31

[44] Christopher MJ, Rao M, Liu F, et al. Expression of the G-CSF receptor in monocytic cells is sufficient to mediate hematopoietic progenitor mobilization by G-CSF in mice. J Exp Med, 2011, 208: 251-60

[45] Chow A, Lucas D, Hidalgo A, et al. Bone marrow $CD169^+$ macrophages promote the retention of hematopoietic stem and progenitor cells in the mesenchymal stem cell niche. J Exp Med, 2011, 208: 261-71