



程涛, 中国医学科学院&北京协和医学院长聘教授、博士生导师。中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)所院长、中国医学科学院基础医学研究所(基础学院)院长、实验血液学国家重点实验室主任、海河实验室常务副主任、中国生理学会血液学专业委员会主任委员、中国血液病专科联盟理事长。从事血液学研究30余年, 曾获国家杰青、基金委创群、中组部和教育部等多项人才项目支持。主持国家重大科学研究计划、重点研发专项和基金委重大项目等科研任务。在造血调控方面, 取得系列成果: (1) 发现造血干细胞(HSC)分裂增殖的分子开关和通路, 提供成体干细胞体内外扩增特异分子靶点; (2) 发现HSC恶变易感亚群和关键基因, 为血液肿瘤诊断和防治提供新的分子标志物和干预策略; (3) 发现HSC在疾病或损伤条件下的再生机制, 创立改善微环境促进HSC移植后造血重建的新方法, 带动其临床应用。在*Science*、*Cell*、*Nature Cell Biology*、*Nature Genetics*、*Cell Stem Cell*等高水平杂志上发表SCI论文230余篇, 以第一完成人获国家自然科学基金二等奖1项, 省部级奖2项。

实验室网址: <http://www.skleh.ac.cn/laboratories/teaching/tutor/4261.html>

导师风采: <http://pumc.teacher.360eol.com/teacherBasic/preview?teacherId=3577>



胡林萍, 博士, 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)副研究员, 硕士生导师。主要从事造血干细胞移植、造血微环境异常和造血调控机制等方面的创新性研究。主持国家自然科学基金等多项课题, 相关研究成果以第一、通讯或合作作者身份先后在*Blood*、*Leukemia*等血液学国际权威刊物上发表论文30余篇。荣获教育部自然科学二等奖。授权发明专利6项。

实验室网址: <http://www.skleh.ac.cn/laboratories/teaching/tutor/4302.html>

导师风采: <http://pumc.teacher.360eol.com/teacherBasic/preview?teacherId=6087>

成体骨髓造血的神经营控

叶金慧¹ 尹秀秀² 胡林萍^{1*} 程涛^{1*}

(¹中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津 300020;
²天津市第一中心医院, 天津市急救医学研究所, 重症医学科, 天津 300192)

摘要 造血干细胞可以重建整个血液和免疫系统, 其自我更新和分化等功能的维持受内源微环境和外源信号的调控。神经调节作为调节机体稳态的三大体系之一, 对成体造血干细胞和骨髓微环境的调控发挥重要作用。该文结合目前国内外已有的研究成果, 对神经系统在造血干细胞功能调控和造血稳态维持中的作用进行综述。

收稿日期: 2021-11-05

接受日期: 2021-12-07

国家自然科学基金(批准号: 81970104、81890990、81730006)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909166, E-mail: hulinping@ihcams.ac.cn; chengtao@ihcams.ac.cn

Received: November 5, 2021

Accepted: December 7, 2021

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81970104, 81890990, 81730006)

*Corresponding authors. Tel: +86-22-23909166, E-mail: hulinping@ihcams.ac.cn; chengtao@ihcams.ac.cn

关键词 造血干细胞; 骨髓微环境; 神经调节

Neural Regulation of Adult Bone Marrow Hematopoiesis

YE Jinhui¹, YIN Xiuxiu², HU Linping^{1*}, CHENG Tao^{1*}

⁽¹⁾State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China;

⁽²⁾Department of Intensive Care Unit, Emergency Medicine Research Institute, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract HSCs (hematopoietic stem cells) can reconstitute the entire blood and immune systems. HSCs maintain their self-renewal and differentiation by intrinsic and extrinsic signals. Neural regulation, one of the three major systems for homeostasis, serves an important role in regulation of adult HSCs and their bone marrow micro-environment. Combined with the current research results, this paper reviews the role of the nervous system in the regulation of hematopoietic stem cell function and the maintenance of hematopoietic homeostasis.

Keywords hematopoietic stem cells; bone marrow niche; neural regulation

生物体造血系统稳态的维持, 依赖于造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)自我更新和分化之间的平衡。而造血干细胞的调控, 是通过干细胞微环境中的外源信号作用于其内源信号通路来实现的。造血干细胞微环境是由多种细胞和细胞外基质组分共同构成的造血干细胞龕(niche)^[1]。“干细胞龕”的概念最初是在造血干细胞的研究过程中被提出的^[2]; 但是, 其在体内存在的证据却在果蝇生殖干细胞的研究中第一次被发现^[3]。在过去的几年中, 科研人员在哺乳动物的组织中寻找干细胞微环境的工作也取得了很多的成果, 包括在神经、毛囊、肠、牙齿和骨髓中均发现了干细胞微环境的存在^[4]。在成体小鼠和人的造血系统中, HSCs已经被很好地定义^[5-6], 但是HSCs龕的鉴定却仍有挑战。哺乳动物成体造血干细胞主要集中在骨髓腔中, 骨髓的结构复杂, 细胞成分多, 骨髓原位HSCs和基质细胞缺少特异的表面标记, 也没有其他特性可以有效地分离骨髓基质细胞, 这些均使得HSCs龕的研究障碍重重。目前的研究将骨髓龕分为两种, 一个是以成骨细胞为主的骨内膜龕, 另一个是以血管内皮细胞为主的血管龕^[7]。每种龕有它特定的细胞组分, 并行使不同的功能。其中间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是骨髓龕的一种关键组分, 包括CD146⁺间质细胞^[8]、Cxcl12-GFP细胞、Nestin-GFP细胞、Lepr-Cre、Prx-1-Cre、Sp7-Cre等细胞都能够产生包括CXCL12、IL7(interleukin-7)

等维持造血干细胞的因子。SUGIYAMA等^[9]研究发现, 存在一群高表达CXCL12的网状细胞, 该细胞被称为CAR细胞(CXCL12-abundant reticular cells), 其在骨髓的两种龕中均与HSCs的功能密切相关。此外还有一些关于破骨细胞^[10]、脂肪细胞^[11]、CD149⁺巨噬细胞^[12]、间充质干细胞^[13-14]、巨核细胞等在造血微环境中的作用研究, 提示造血系统的稳态依赖于多种细胞组分的共同维持。

以生物体整体为单位来看, 哺乳动物机体稳态的维持主要依赖于神经-体液-免疫调节体系。神经系统是生物体外环境与内环境相互连接的重要渠道之一。神经末梢收集外界环境中的信息, 将信号传递到中枢神经系统, 再通过体液调节体系对机体的内环境作出相应的调整, 维持机体稳态。骨髓造血微环境受神经系统的调控和维持, 不仅通过微环境直接的神经支配, 同样也通过广泛释放的神经递质进行调节^[15-16]。本综述将重点总结已有的比较成熟的造血干细胞微环境的调控模型, 并就已有的神经系统在造血微环境调控方面中的研究展开讨论, 以期探讨神经系统在哺乳动物成体造血系统稳态调控和维持中的作用。

1 骨髓造血微环境

1.1 成骨细胞为主的骨内膜龕

造血发生与骨形成的并行性说明骨形成细胞

与造血细胞之间存在紧密的联系^[17]。早期的研究发现, 与骨髓腔中央相比, 骨内膜处高度富集造血干祖细胞^[18]。事实证明, 在骨髓清空后, 造血恢复发生在骨内膜表面, 而且移植后大量造血干祖细胞分布于骨内膜区, 这揭示了骨内膜微环境在造血干细胞维持和调节中起着重要的作用。一些小鼠突变模型表明, 如果骨形成或者重塑上出现异常, 那么就会引起小鼠造血的缺陷, 说明成骨细胞对造血支持有重要的作用^[19]。同样, 如果成骨细胞的数量大量减少或者功能出现障碍, 会导致骨髓造血干细胞数量的减少, 而且常常会引起脾脏髓外造血的发生^[20]。SCADDEN研究团队^[21]发现, 成骨细胞的增加能够引起造血干细胞池的扩增, 而这一现象是通过成骨细胞表达的Jag1激活造血干细胞Notch信号通路实现的。此外, 成骨细胞能支持造血干细胞的自我更新^[20], 将成骨细胞与造血干细胞共移植可以明显地促进造血干细胞的植入^[22]。但是越来越多的研究表明, 成骨细胞对造血干细胞的调控并不是一个直接的作用。采用生物体内原位成像技术检测和重建小鼠的骨髓造血微环境, 发现很少有造血干细胞定位于成骨细胞的周围^[23-25]。另外, 经基因敲除或者药物处理的方法在体内消除成骨细胞, 或者经镭处理小鼠增加成骨细胞的数量, 都没有引起造血干祖细胞比例以及数量的改变^[26-27]。基因修饰成骨祖细胞会对造血干细胞的增殖以及分化产生影响, 但是同样的基因修饰成熟成骨细胞则不会对造血干细胞产生影响^[28]。条件性敲除*osterix*基因导致成骨细胞分化受阻, 软骨细胞分化活跃, 以及血管和间充质细胞数量增加, 同时又能够消除在干骺端的造血^[29]。这些数据表明, 成骨以及成骨前体细胞并不直接调控造血干细胞, 但依然是构成和维持造血干细胞微环境的重要组成部分。

1.2 血管内皮细胞为主的血管龕

与其他组织相比, 在造血组织中分离的静脉窦血管内皮细胞表现出更强的支持造血的能力^[30]。KIEL等^[31]研究表明, 造血稳态期的骨髓HSCs附着于静脉窦, 动员后HSCs附着于骨髓和脾脏中的静脉窦附近。在髓腔损伤后的造血重建过程中, HSCs离开骨内膜龕向髓腔中心的血管区迁移并在那里开始重建造血, 这证实了血管龕的存在^[32]。此外, 血管内皮细胞附近存在大量的长周期造血干细胞, 提示骨髓和脾脏中的静脉窦血管内皮细胞是稳态或应激情况

下造血干祖细胞增殖和分化的重要微环境。内皮细胞可以在体外支持造血, 特别是来源于骨髓静脉窦的内皮细胞能够体外扩增长周期造血干细胞。条件性敲除内皮细胞中的GP130细胞因子会导致造血干细胞数量的减少。2012年MORRISON研究组^[33]对包括成骨细胞在内的不同造血微环境细胞, 敲除了与造血干细胞维持相关的关键因子SCF, 发现了相比于其他微环境基质细胞表达的SCF, 由内皮细胞分泌的SCF对于造血干细胞的维持有着更关键的作用。

2 成体骨髓造血的神经调控

2.1 神经系统对造血干细胞的调节

血管外周分布着交感神经系统, 神经系统在造血干细胞的调控中扮演着重要的角色。WEBBER等^[34]于1970年通过解剖学的方法研究发现, 骨髓受到有髓神经纤维以及无髓神经纤维的共同支配, 骨髓中的神经纤维是伴随着动脉一起进入骨髓腔的, 神经纤维的分布是依附于血管结构而排布的, 但是也有一小部分神经纤维离开血管壁分支深入实质组织。1981年LICHTMAN等^[35]通过对骨髓造血环境超微结构的研究进行总结, 将骨髓中的非造血结构分为四个部分: (1) 神经结构, 包括含髓鞘的和无髓鞘的神经纤维以及Schwann细胞; (2) 血管结构, 包括动脉、静脉、静脉窦与内皮细胞、基底膜、外膜网状细胞和相关嗜银纤维; (3) 前脂肪细胞和脂肪细胞; (4) 成纤维细胞。1990年YAMAZAKI等^[36]通过电镜技术对骨髓中的神经结构进行了观察, 他认为虽然骨髓中的神经纤维的分布主要与动脉平滑肌相关, 但是有些神经元能够通过间隙连接(gap-junction)与窦外膜网状细胞相连。在骨髓中, 神经和骨髓基质细胞通过缝隙连接构成了一个潜在的功能单元并进行一定的重要信号的传导。这提示神经元具有一定的调节造血的功能。1996年美国新泽西医学院的RAMESHWAR和GASCON^[37]研究证明, 分布于神经系统的P物质在体外对于造血干细胞向红系以及髓系分化有着正调控作用。而与P物质同一个转录位点的不同剪接体神经激肽A则在体外造血干细胞的分化过程中表现出了抑制HSCs向髓系分化而促进其向红系分化的作用。神经激肽A通过诱导基质细胞分泌巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)以及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)从而实现

对造血细胞分化的调控。神经元中同一基因的两个不同剪接体对于造血干细胞向髓系分化的两种相反的调控作用,揭示了神经肽作为造血调控因子的重要功能。

FRENETTE研究团队^[38-40]在揭示神经系统与造血稳态维持关系方面做了大量的工作。2006年FRENETTE实验室第一次报道了造血干细胞的迁移受交感神经系统的调节。他们研究UDP半乳糖神经酰胺半乳糖基转移酶缺陷(*Cgt*^{-/-})小鼠发现,*Cgt*^{-/-}小鼠具有异常的神经信号传导,给予*Cgt*^{-/-}小鼠动员剂粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)不能使其外周血中的造血干祖细胞比例增加。肾上腺素水平、成骨细胞功能以及骨髓中CXCL12的水平在*Cgt*^{-/-}小鼠中是失调的。去甲肾上腺素信号通路控制着G-CSF引发的成骨细胞抑制,以及CXCL12表达的下调,最终影响造血干祖细胞向外周血液循环的迁移。而 β 2-肾上腺素能受体(β 2 adrenergic receptor, β 2-ADR)激动剂能够在野生型小鼠和去甲肾上腺素缺陷鼠中促进造血干祖细胞的动员^[41]。

随后他们又发现小鼠造血干细胞的迁移随昼夜交替而波动,光照处理5 h后达到高峰而黑暗处理5 h后处于最低值,与此同时骨髓微环境中的CXCL12的表达水平也表现出相关的波动^[42]。造血干祖细胞数量以及CXCL12表达水平的周期性调节,是通过昼夜节律调节相关的去甲肾上腺素控制的,骨髓中的神经纤维分泌肾上腺素到骨髓微环境中,通过骨髓基质细胞表面的 β 3-肾上腺素受体,降低基质细胞转录因子SP1的表达水平,使得趋化因子CXCL12的表达水平也降低。而由于成骨细胞仅表达 β 2-肾上腺素受体,不表达 β 3-肾上腺素受体,暗示了成骨细胞没有直接参与造血干祖细胞迁移相关的交感神经调节。之后,他们又对白细胞向其他组织器官募集过程中,交感神经系统发挥的作用做了相关研究。经过光照和黑暗交替处理后,肌肉中的黏附因子和趋化因子的表达是随着生物节律不断变化的,而这样的变化是交感神经系统通过作用于肌肉组织内皮细胞的 β -肾上腺素受体调控肌肉中的ICAM-1、CCL2或者骨髓中的内皮选择素VCAM-1和CXCL12,从而实现白细胞向不同组织的募集的^[43]。而更有实验证明,这样的调控方式不仅仅存在于肌肉组织中,在很多器官中也都有类似的现象,揭示了神经调节与免疫调节的密切关系。

2.2 神经系统对骨髓造血微环境的调控

骨髓中的神经系统除了直接参与调控造血干细胞之外,还能释放多种神经递质,这些物质也是造血微环境中重要的成分。急性生理性应激诱导释放的神经递质如P物质、多巴胺、去甲肾上腺素等参与调节骨髓细胞的增殖、重建及其运动性。神经肽Y通常是由中枢或外周神经系统的交感神经释放的,具有促进食欲的作用。前期的研究证明,神经肽Y通过表达于骨髓细胞尤其是巨噬细胞、成骨细胞、内皮细胞等上的Y受体调节免疫细胞平衡、骨内稳态、血管重塑等^[44]。2015年SCHUCHMAN和BAE研究团队^[45]发现,神经肽Y缺陷可以导致HSCs生存能力及骨髓重建能力受损,神经肽水平增加则利于HSCs再生。神经肽Y还能预防顺铂类化疗药引起的骨髓衰竭,这是通过骨髓巨噬细胞上的Y受体实现的。这一发现为防治化疗引起的骨髓衰竭、感觉神经病变等提供了新方法。

2013年FRENETTE研究团队^[46]在小鼠化疗模型中,研究了神经系统在造血微环境中的作用。他们采用了临床中已知的对神经系统有毒性的化疗药物,并以对神经系统无毒性的药物作为对照,揭示了神经系统在化疗后造血恢复中的重要作用。这些结果进一步阐明了神经系统是骨髓造血微环境修复中重要的一部分。FRENETTE研究团队并不是唯一关注骨髓造血微环境中的神经系统的研究人员。2011年日本科学家NAKAUCHI研究团队^[47]发现,自主神经失调会导致小鼠骨髓中某些分泌激活状态TGF- β 的细胞减少而影响造血干细胞维持。通过寻找分泌激活状态的TGF- β 的细胞,他们发现一种神经胶质细胞,其具有使TGF- β 活化的功能。从而第一次证明了神经系统中的细胞组分能够直接参与造血干细胞微环境的调控。该神经胶质细胞即同时表达Itgb8,且不参与髓鞘形成的非髓鞘性Schwann细胞。这类细胞不仅在细胞共定位上与造血干细胞紧密相依,而且其表达的Itgb8与TGF- β 的激活相关。而活化的TGF- β 是造血微环境中重要的成分。1999年SHIMURA研究团队^[48]就发现,去神经支配后造血干细胞中Smad2/3磷酸化水平下降。2007年KARLSSON研究团队^[49-50]也报道了TGF- β /Smad信号对造血干细胞的维持至关重要。

神经系统对于正常造血微环境的重要性已经毋庸置疑,那么在病态环境中,神经系统又发挥着什

么样的作用呢? 2014年FRENETTE实验室^[51]采用了MLL-AF9诱导的小鼠髓系白血病模型, 证明在白血病发展进程中, 交感神经系统和处于静息状态的Nestin⁺ MSCs微环境受到损伤。静息状态的Nestin⁺ MSCs在AML发展中分化为MSPCs以及成骨细胞, 而成骨细胞表面的 $\beta 2$ -肾上腺素受体介导的信号通路具有促进白血病发展的重要作用。 $\beta 3$ -肾上腺素受体介导的信号通路则倾向于在正常造血的调控中发挥作用。MÉNDEZ-FERRER研究团队^[52]在2014年报道了MPN环境中骨髓造血微环境的神经病变。在小鼠正常造血干细胞中引入人JAK2(V617F)突变, 建立小鼠MPN模型。突变后的造血干细胞会产生大量IL-1 β , 诱发非髓鞘性Schwann细胞死亡, 引起交感神经受损, 使得骨髓中MSCs数量减少, 微环境改变, 进而更使其适宜于突变的造血干细胞扩增而促进MPN的发展。如果去除小鼠体内的Nestin⁺ MSCs, 或者使用药物造成神经损伤, 会大大加快MPN的发展, 而神经保护药物则能够抑制突变细胞的扩增。同样地, 使用 $\beta 3$ -肾上腺素能受体激动剂能够有效缓解Nestin⁺ MSCs和非髓鞘性Schwann细胞的凋亡, 延缓MPN的发病进程^[52]。随后在2019年的一项临床II期试验中也发现, 拟交感神经激动剂mirabegron能补偿MPN患者的神经损伤从而挽救Nestin⁺的微环境细胞并改善人骨髓纤维化^[53]。

相比已有不少研究的交感神经, 副交感神经在骨髓中的存在尚有待探索。副交感神经以乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)作为主要的神经递质, 其主要与毒蕈碱或烟碱受体结合。2019年, MÉNDEZ-FERRER团队^[54]报道了副交感神经胆碱能信号如何与交感神经信号协同调节小鼠造血干祖细胞和白细胞的迁移和归巢的昼夜节律。夜间, 副交感神经胆碱能信号抑制交感神经去甲肾上腺素能信号, 通过 $\beta 3$ -肾上腺素受体信号通路使HSPCs和白细胞从骨髓中的迁出减少。夜间在循环中释放的肾上腺素则可以刺激 $\beta 2$ -ADR增强血管黏附作用, 使得HSPCs和白细胞归巢增加。日间, 去抑制的交感神经去甲肾上腺素能活性可引发骨髓中HSPCs和白细胞的显著向外迁移, 这种迁移受到光触发的交感神经胆碱能信号的局部支持。

2021年FRENETTE团队^[55]报道了HSCs动员需要伤害性感受神经元, 它和交感神经协同维持骨髓中的HSCs。伤害感受器神经元通过分泌一种神经递质

分子降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)促进G-CSF诱导的HSCs动员。不同于交感神经间接通过骨髓微环境调节HSCs, CGRP直接作用于HSCs, 通过受体活性修饰蛋白-1(receptor activity modifying protein 1, RAMP1)和降钙素受体样受体(calcitonin receptor-like receptor, CALCRL), 并激活G α s/Adenylyl cyclase/cAMP通路来促进HSCs迁出。这一工作提示靶向伤害性神经系统是一种提高HSCs产量的方法, 可以增强HSCs进入体循环的能力, 为解决干细胞疗法中HSCs产量不足提供了新策略^[55]。以上一系列的工作, 揭示了神经系统调节在生物体造血维持中的重要作用。

3 总结

神经调控造血干细胞及其微环境的机制研究对于生物体正常生理活动的维持至关重要。尽管对骨髓中的神经分布已有较清楚的认识, 但近些年的研究才表明神经系统调节骨髓造血的复杂性。目前, 需要开发有效分离单个干细胞的表面标记以及单个干细胞在体内的成像技术, 而不是将干细胞作为一个异质性的群体来进行研究。同时, 需要系统地应用遗传学手段研究干细胞维持的调节机制, 以及确定现已发现的调节机制是否真的在生物体内起作用。通过更好地理解中枢和外周神经系统如何协同调节HSCs, 或许能回答一些神经和造血系统失调所导致的疾病机制; 同时为组织再生、延缓衰老、靶向清除肿瘤干细胞等提供新的策略。

后记

谨以此文纪念为干细胞作出卓越贡献的著名造血干细胞科学家和血管生物学家Paul S. FRENETTE。2021年7月26日, Paul S. FRENETTE教授辞世, 终年56岁。FRENETTE教授出生于加拿大魁北克市, 先后于拉瓦尔大学、蒙特利尔综合医院、塔夫茨医疗中心、哈佛医学院、麻省理工学院等完成医学和科研训练。FRENETTE教授在血液学的多个领域均有突出贡献, 多年来他富有开创性的工作成果使他成为造血干细胞微环境领域的领导者, 并于2015年担任国际血液学学会主席。

参考文献 (References)

- [1] LI L, XIE T. Stem cell niche: structure and function [J]. Annu

- Rev Cell Dev Biol, 2005, 21: 605-31.
- [2] SCHOFIELD R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell [J]. Blood Cells, 1978, 4(1/2): 7-25.
 - [3] COX D N, CHAO A, BAKER J, et al. A novel class of evolutionarily conserved genes defined by piwi are essential for stem cell self-renewal [J]. Genes Dev, 1998, 12(23): 3715-27.
 - [4] TUMBAR T, GUASCH G, GRECO V, et al. Defining the epithelial stem cell niche in skin [J]. Science, 2004, 303(5656): 359-63.
 - [5] WEISSMAN I L. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities [J]. Science, 2000, 287(5457): 1442-6.
 - [6] NOTTA F, DOULATOV S, LAURENTI E, et al. Isolation of single human hematopoietic stem cells capable of long-term multilineage engraftment [J]. Science, 2011, 333(6039): 218-21.
 - [7] ZHANG J, NIU C, YE L, et al. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size [J]. Nature, 2003, 425(6960): 836-41.
 - [8] SORRENTINO A, FERRACIN M, CASTELLI G, et al. Isolation and characterization of CD146⁺ multipotent mesenchymal stromal cells [J]. Exp Hematol, 2008, 36(8): 1035-46.
 - [9] SUGIYAMA T, KOHARA H, NODA M, et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches [J]. Immunity, 2006, 25(6): 977-88.
 - [10] KOLLET O, DAR A, SHIVTIEL S, et al. Osteoclasts degrade endosteal components and promote mobilization of hematopoietic progenitor cells [J]. Nat Med, 2006, 12(6): 657-64.
 - [11] NAVEIRAS O, NARDI V, WENZEL P L, et al. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment [J]. Nature, 2009, 460(7252): 259-63.
 - [12] CHOW A, HUGGINS M, AHMED J, et al. CD169⁺ macrophages provide a niche promoting erythropoiesis under homeostasis and stress [J]. Nat Med, 2013, 19(4): 429-36.
 - [13] MORIKAWA S, MABUCHI Y, KUBOTA Y, et al. Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow [J]. J Exp Med, 2009, 206(11): 2483-96.
 - [14] YIN X, HU L, ZHANG Y, et al. PDGFB-expressing mesenchymal stem cells improve human hematopoietic stem cell engraftment in immunodeficient mice [J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(6): 1029-40.
 - [15] KWAN W, CORTES M, FROST I, et al. The central nervous system regulates embryonic HSPC production via stress-responsive glucocorticoid receptor signaling [J]. Cell Stem Cell, 2016, 19(3): 370-82.
 - [16] PIERCE H, ZHANG D, MAGNON C, et al. Cholinergic signals from the CNS regulate G-CSF-mediated HSC mobilization from bone marrow via a glucocorticoid signaling relay [J]. Cell Stem Cell, 2017, 20(5): 648-58.e4.
 - [17] PATT H M, MALONEY M A. Bone formation and resorption as a requirement for marrow development [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1972, 140(1): 205-7.
 - [18] GONG J K. Endosteal marrow: a rich source of hematopoietic stem cells [J]. Science, 1978, 199(4336): 1443-5.
 - [19] WANG S, WANG Q, CRUTE B E, et al. Cloning and characterization of subunits of the T-cell receptor and murine leukemia virus enhancer core-binding factor [J]. Mol Cell Biol, 1993, 13(6): 3324-39.
 - [20] VISNJIC D, KALAJZIC Z, ROWE D W, et al. Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency [J]. Blood, 2004, 103(9): 3258-64.
 - [21] CALVI L M, ADAMS G B, WEIBRECHT K W, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche [J]. Nature, 2003, 425(6960): 841-6.
 - [22] EL-BADRI N S, WANG B Y, CHERRY, et al. Osteoblasts promote engraftment of allogeneic hematopoietic stem cells [J]. Exp Hematol, 1998, 26(2): 110-6.
 - [23] LO CELSO C, FLEMING H E, WU J W, et al. Live-animal tracking of individual haematopoietic stem/progenitor cells in their niche [J]. Nature, 2009, 457(7225): 92-6.
 - [24] NOMBELA-ARRIETA C, PIVARNIK G, WINKEL B, et al. Quantitative imaging of haematopoietic stem and progenitor cell localization and hypoxic status in the bone marrow microenvironment [J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(5): 533-43.
 - [25] KIEL M J, YILMAZ O H, IWASHITA T, et al. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells [J]. Cell, 2005, 121(7): 1109-21.
 - [26] LYMPERI S, HORWOOD N, MARLEY S, et al. Strontium can increase some osteoblasts without increasing hematopoietic stem cells [J]. Blood, 2008, 111(3): 1173-81.
 - [27] DING L, MORRISON S J. Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches [J]. Nature, 2013, 495(7440): 231-5.
 - [28] RAAIJMAKERS M H, MUKHERJEE S, GUO S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia [J]. Nature, 2010, 464(7290): 852-7.
 - [29] ZHOU X, ZHANG Z, FENG J Q, et al. Multiple functions of Osterix are required for bone growth and homeostasis in postnatal mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(29): 12919-24.
 - [30] ADAMS G B, CHABNER K T, ALLEY I R, et al. Stem cell engraftment at the endosteal niche is specified by the calcium-sensing receptor [J]. Nature, 2006, 439(7076): 599-603.
 - [31] KIEL M J, YILMAZ O H, IWASHITA T, et al. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells [J]. Cell, 2005, 121(7): 1109-21.
 - [32] RAFII S, MOHLE R, SHAPIRO F, et al. Regulation of hematopoiesis by microvascular endothelium [J]. Leuk Lymphoma, 1997, 27(5/6): 375-86.
 - [33] DING L, SAUNDERS T L, ENIKOLOPOV G, et al. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells [J]. Nature, 2012, 481(7382): 457-62.
 - [34] WEBBER R H, DEFELICE R, FERGUSON R J, et al. Bone marrow response to stimulation of the sympathetic trunks in rats [J]. Acta Anat, 1970, 77(1): 92-7.
 - [35] LICHTMAN M A. The ultrastructure of the hemopoietic environment of the marrow: a review [J]. Exp Hematol, 1981, 9(4): 391-410.
 - [36] YAMAZAKI K, ALLEN T D. Ultrastructural morphometric study of efferent nerve terminals on murine bone marrow stromal cells, and the recognition of a novel anatomical unit: the "neuroreticular complex" [J]. Am J Anat, 1990, 187(3): 261-76.

- [37] RAMESHWAR P, GASCON P. Induction of negative hematopoietic regulators by neurokinin-A in bone marrow stroma [J]. *Blood*, 1996, 88(1): 98-106.
- [38] PINHO S, LUCAS D, SCHEIERMANN C, et al. Paul S. Frenette (1965–2021) [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(10): 1049-50.
- [39] BOWMAN T V, JAMIESON C, STEIDL U, et al. Paul S. Frenette (1965–2021) [J]. *Cell*, 2021, 184(20): 5073-6.
- [40] LÉVESQUE J P, PURTON L E, HIDALGO A, et al. In memory of Paul Sylvain Frenette, a pioneering explorer of the hematopoietic stem cell niche who left far too early [J]. *Exp Hematol*, 2021(101/102): 1-6.
- [41] KATAYAMA Y, BATTISTA M, KAO W M, et al. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow [J]. *Cell*, 2006, 124(2): 407-21.
- [42] LUCAS D, BATTISTA M, SHI P A, et al. Mobilized hematopoietic stem cell yield depends on species-specific circadian timing [J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(4): 364-6.
- [43] MENDEZ-FERRER S, FRENETTE P S. Hematopoietic stem cell trafficking: regulated adhesion and attraction to bone marrow microenvironment [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1116: 392-413.
- [44] KUO L E, KITLINSKA J B, TILAN J U, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome [J]. *Nat Med*, 2007, 13(7): 803-11.
- [45] PARK M H, JIN H K, MIN W K, et al. Neuropeptide Y regulates the hematopoietic stem cell microenvironment and prevents nerve injury in the bone marrow [J]. *EMBO J*, 2015, 34(12): 1648-60.
- [46] LUCAS D, SCHEIERMANN C, CHOW A, et al. Chemotherapy-induced bone marrow nerve injury impairs hematopoietic regeneration [J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 695-703.
- [47] YAMAZAKI S, EMA H, KARLSSON G, et al. Nonmyelinating Schwann cells maintain hematopoietic stem cell hibernation in the bone marrow niche [J]. *Cell*, 2011, 147(5): 1146-58.
- [48] NOGUCHI E, OHSAWA H, KOBAYASHI S, et al. The effect of electro-acupuncture stimulation on the muscle blood flow of the hindlimb in anesthetized rats [J]. *J Auton Nerv Syst*, 1999, 75(2/3): 78-86.
- [49] KARLSSON G, BLANK U, MOODY J L, et al. Smad4 is critical for self-renewal of hematopoietic stem cells [J]. *J Exp Med*, 2007, 204(3): 467-74.
- [50] RÖRBY E, HÄGERSTRÖM M N, BLANK U, et al. Human hematopoietic stem/progenitor cells overexpressing Smad4 exhibit impaired reconstitution potential *in vivo* [J]. *Blood*, 2012, 120(22): 4343-51.
- [51] HANOUN M, ZHANG D, MIZOGUCHI T, et al. Acute myelogenous leukemia-induced sympathetic neuropathy promotes malignancy in an altered hematopoietic stem cell niche [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(3): 365-75.
- [52] ARRANZ L, SÁNCHEZ-AGUILERA A, MARTÍN-PÉREZ D, et al. Neuropathy of haematopoietic stem cell niche is essential for myeloproliferative neoplasms [J]. *Nature*, 2014, 512(7512): 78-81.
- [53] DREXLER B, PASSWEG J R, TZANKOV A, et al. The sympathomimetic agonist mirabegron did not lower JAK2-V617F allele burden, but restored nestin-positive cells and reduced reticulin fibrosis in patients with myeloproliferative neoplasms: results of phase II study SAKK 33/14 [J]. *Haematologica*, 2019, 104(4): 710-6.
- [54] GARCÍA-GARCÍA A, KORN C, GARCÍA-FERNÁNDEZ M, et al. Dual cholinergic signals regulate daily migration of hematopoietic stem cells and leukocytes [J]. *Blood*, 2019, 133(3): 224-36.
- [55] GAO X, ZHANG D, XU C, et al. Nociceptive nerves regulate haematopoietic stem cell mobilization [J]. *Nature*, 2021, 589(7843): 591-6.