

引文格式:陈凌燕,钟晖,张国明,方旺,陈仁典. 基质细胞衍生因子对人视网膜微血管内皮细胞的作用[J]. 眼科新进展,2016,36(8):716-719. doi:10.13389/j.cnki.rao.2016.0190

【实验研究】

基质细胞衍生因子对人视网膜微血管内皮细胞的作用[△]

陈凌燕 钟晖 张国明 方旺 陈仁典

Effects of SDF-1 on proliferation and migration of human retinal capillary endothelial cells

CHEN Ling-Yan, ZHONG Hui, ZHANG Guo-Ming, FANG Wang, CHEN Ren-Dian

【Key words】 stromal cell-derived factor-1; vascular endothelial growth factor; human retinal capillary endothelial cell

【Abstract】 **Objective** To analyze the effects of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) on proliferation and migration of human retinal capillary endothelial cells (HRCECs) *in vitro*. **Methods** HRCECs were cultured *in vitro*. Cell proliferation was studied by MTT under different concentrations (5 ng · mL⁻¹, 50 ng · mL⁻¹ and 100 ng · mL⁻¹) of SDF-1 and VEGF, and Transwell was used to evaluate chemotaxis effect of SDF-1 on HRCECs. The interactive effect of 100 ng · mL⁻¹ SDF-1 and 5 ng · mL⁻¹ VEGF was observed. **Results** On HRCECs, VEGF induced a dose-dependent increase in cell proliferation, OD value of 5 ng · mL⁻¹, 50 ng · mL⁻¹ and 100 ng · mL⁻¹ VEGF groups were 0.304 ± 0.033, 0.417 ± 0.001 and 0.447 ± 0.025, respectively, which were higher than the control group (0.207 ± 0.003) (all *P* < 0.05). OD value of 5 ng · mL⁻¹, 50 ng · mL⁻¹ and 100 ng · mL⁻¹ SDF-1 groups were 0.21 ± 0.03, 0.22 ± 0.05, 0.21 ± 0.11, respectively, there was no statistical difference compared with the control group (all *P* > 0.05). However, 100 ng · mL⁻¹ SDF-1 combined with 5 ng · mL⁻¹ VEGF promoted a significant increase in proliferation (0.47 ± 0.07) compared with the control group (*P* < 0.01). SDF-1 led a dose-dependent increase in cell migration, which significantly increased in 50 ng · mL⁻¹ and 100 ng · mL⁻¹ groups with cell count of 480.0 ± 35.6 and 700.0 ± 71.2, respectively, there was significant difference compared with the control group (*P* < 0.01); And this effect could be amplified when combination with 5 ng · mL⁻¹ VEGF. **Conclusion** SDF-1 can promote the migration of HRCECs, and enhance the proliferative effect of VEGF.

【中图分类号】 R777

【关键词】 基质细胞衍生因子; 内皮细胞生长因子; 人视网膜微血管内皮细胞

【摘要】 **目的** 观察基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)对体外培养的人视网膜微血管内皮细胞(human retinal capillary endothelial cells, HRCECs)增殖和迁移活性的影响。**方法** 体外培养 HRCECs, 以 MTT 法和 Transwell 实验分别检测 SDF-1 和 VEGF 干预下细胞增殖、迁移活性的改变, 二者的浓度分别为 5 ng · mL⁻¹、50 ng · mL⁻¹、100 ng · mL⁻¹。联合 5 ng · mL⁻¹ VEGF 和 100 ng · mL⁻¹ SDF-1 观察二者的相互作用。**结果** VEGF 促细胞增殖呈浓度依赖性, 5 ng · mL⁻¹、50 ng · mL⁻¹ 和 100 ng · mL⁻¹ 组吸光度值分别为 0.304 ± 0.033、0.417 ± 0.001 和 0.447 ± 0.025, 均明显大于阴性对照组 0.207 ± 0.003 (均为 *P* < 0.05); SDF-1 作用组吸光度值分别为 0.21 ± 0.03、0.22 ± 0.05、0.21 ± 0.11, 与阴性对照组相比均无明显改变 (均为 *P* > 0.05)。100 ng · mL⁻¹ SDF-1 联合 5 ng · mL⁻¹ VEGF 共同作用时, 细胞增殖活性(0.47 ± 0.07)与阴性对照组相比明显增高 (*P* < 0.01)。HRCECs 迁移活性呈 SDF-1 浓度依赖性, 在 50 ng · mL⁻¹ 和 100 ng · mL⁻¹ 时, 细胞迁移计数分别为 480.0 ± 35.6 和 700.0 ± 71.2, 与阴性对照组相比均有显著性差异 (均为 *P* < 0.01), 联合

5 ng · mL⁻¹ VEGF 促迁移活性明显增加。结论 SDF-1 可以促 HRCECs 迁移, 并提高 VEGF 促 HRCECs 的增殖作用。

基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)是 CXC 趋化因子家族成员之一, 在体内 SDF-1 主要参与造血干细胞的归巢、神经系统的发育、血管发生及组织损伤修复等。SDF-1 及其受体

CXCR4 广泛表达于多种细胞和组织中, 其中包括视网膜色素上皮细胞、心、脑、肾脏及免疫细胞等。最新研究发现, 在缺血缺氧组织中, SDF-1 可以趋化骨髓来源的内皮祖细胞构成新生血管, 不仅参与心肌

及肢体缺血组织中生理性修复,在视网膜和脉络膜病理性新生血管中的作用也得到证实^[1-3]。SDF-1促进视网膜新生血管的作用机制是多渠道的,如通过下调细胞间紧密连接蛋白从而增加血管的通透性、上调内皮细胞血管黏附分子-1来增加内皮祖细胞的滞留及激活星形胶质细胞作为血管支架等^[4]。然而,SDF-1对成熟的视网膜微血管细胞的作用尚不明确。为探明这一问题,本文主要研究了SDF-1对人视网膜微血管内皮细胞(human retinal capillary endothelial cells,HRCECs)增殖和迁移活性的影响。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 人内皮细胞培养液(human endothelial-SFM basal growth medium,HE-SFM BGM;美国Gibco公司); β -内皮细胞生长因子(β -endothelial cell growth factor, β -ECGF;美国Sigma公司);特级胎牛血清(天津TBD生物制剂公司); $0.5\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 纤维连接蛋白(fibronectin,美国Invitrogen公司);抗人第Ⅷ因子相关抗原单克隆抗体(anti-factor Ⅷ related antigen;血管内皮细胞特异性标志,武汉Boster公司)。重组人SDF-1、抗人CXCR4单克隆抗体及重组人VEGF(美国R&D公司);二苯基四氮唑嗅盐(MTT)、二甲基亚砜(DMSO,美国Sigma公司);96孔培养板、Transwell小室: $8\text{ }\mu\text{m}$ 孔径(美国Corning公司)。

1.2 HRCECs的培养、传代及鉴定 取角膜移植后的供体眼球,无菌条件下沿赤道部剪开眼球壁,去除眼前段组织,分离视网膜与玻璃体组织。灭菌D-Hank液清洗视网膜2次,眼科显微剪将其充分剪碎,去除肉眼可见的大血管组织。加入 $20\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 胰蛋白酶室温消化30 min,边消化边吹打视网膜组织;终止消化,室温下 $1500\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min;弃上清,加入 $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ Ⅱ型胶原酶室温消化15 min,中止后 $1500\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min;弃上清,加配好的内皮细胞培养液混匀,接种于预先包被纤维连接蛋白的培养瓶内,置于含体积分数5% CO_2 、 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 培养箱内培养。3 d后第一次半量换液,后根据生长情况隔天换液1次。待细胞融合成单细胞层后,用 $2.5\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 胰蛋白酶进行消化,按照1:4比例,接种到培养瓶内,置于含体积分数5% CO_2 、 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 培养箱内培养。隔天换液直至细胞生长至融合,再进行下一次传代。取3~4代细胞用于实验研究。以第Ⅷ因子相关抗原免疫组织化学法鉴定HRCECs。

1.3 MTT法检测SDF-1促细胞增殖活性 应用细胞计数板计算细胞悬液的细胞数目。取第3代或第4代HRCECs按每孔 2×10^3 个细胞($100\text{ }\mu\text{L}$)接种于96孔板,中和实验组同时加入CXCR4抗体,置 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 、含体积分数5% CO_2 的培养箱内;细胞接种后24 h开始干预细胞,分VEGF组和SDF-1组,每组三种浓度均为 $5\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $50\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $100\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;共同作用组为 $5\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ VEGF联合 $100\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$

SDF-1。阴性对照组加入PBS,空白对照组只加入 $100\text{ }\mu\text{L}$ 内皮细胞培养液,每组设5个复孔;干预48 h后,加入MTT溶液($5\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) $20\text{ }\mu\text{L}$,继续培养4 h;弃孔内上清液,每孔加入 $150\text{ }\mu\text{L}$ DMSO溶液,轻轻振荡5~10 min;酶标仪上测490 nm处测各孔吸光度(A)值;实验重复3次。

1.4 Transwell实验检测SDF-1促细胞迁移活性

首先把Transwell小室倒置,在Transwell的PVPF膜下表面涂一层纤维连接蛋白($10\text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $50\text{ }\mu\text{L}$), $37\text{ }^\circ\text{C}$ 2 h,PBS洗1遍后,放入预先每孔加有 $600\text{ }\mu\text{L}$ 培养基的24孔板内,培养基内加入干预因素,SDF-1分组情况同1.3,阴性对照组采用内皮细胞培养基。然后在Transwell的上室加入细胞 200×10^3 个($100\text{ }\mu\text{L}$),无血清培养基,放入培养箱, $37\text{ }^\circ\text{C}$ 24 h后,取出Transwell,用棉签擦去PVPF膜靠近内室一面的细胞,另一面细胞用 $40\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 多聚甲醛室温固定30 min,风干。 $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 结晶紫染色20 min,用PBS洗3遍后在显微镜下观察细胞,记数并照相。

1.5 统计学分析 用SPSS 10.0软件对所有数据进行统计学处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析(ANOVA)比较多组之间的差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HRCECs的培养

2.1.1 原代培养及传代 视网膜组织块一般在接种24~48 h后贴壁,之后可见细胞从消化的组织块周围爬出,并呈典型的梭形。早期细胞生长缓慢,经过2周左右,原代细胞逐渐长至融合,呈典型铺路石样排列。原代可见少量的周细胞,随细胞传代,周细胞渐减少或消失。传代后细胞生长明显加快,通常5~6 d即可长至融合。相差显微镜下观察,融合前血管内皮细胞呈梭形生长,形态、大小基本一致,对数生长期细胞胞浆丰富,核清晰,可见核仁(图1)。长至融合后,细胞形态较融合前体积缩小,呈卵圆形,有接触抑制现象。

图1 细胞呈典型梭形生长,形态、大小基本一致,对数生长期细胞胞浆丰富,核清晰,可见核仁($\times 100$)

2.1.2 HRCECs的免疫组织化学鉴定 第Ⅷ因子相关抗原免疫组织化学鉴定,HRCECs呈阳性反应。DAB显色表现为细胞浆内棕褐色免疫沉积物(图2),阴性对照组未见阳性产物;阳性细胞计数95.3%,证明所培养的细胞为第Ⅷ因子相关抗原阳性的内皮细胞。

图2 第Ⅷ因子相关抗原免疫组织化学鉴定,HRCECs呈阳性反应,DAB显色表现为细胞浆内棕色免疫沉积物(×100)

2.2 VEGF和SDF-1干预下HRCECs增殖活性的改变 通过MTT比色法,分别以 $5\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $50\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $100\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 三种浓度VEGF干预HRCECs 48 h后,实验组各浓度细胞的A值分别为

0.304 ± 0.033 、 0.417 ± 0.001 和 0.447 ± 0.025 ,均明显大于阴性对照组 0.207 ± 0.003 (均为 $P < 0.05$),HRCECs的增殖活性随VEGF的浓度升高而增加。SDF-1组同样以 $5\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $50\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $100\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 三种浓度作用于HRCECs 48 h,细胞的A值分别为 0.21 ± 0.03 、 0.22 ± 0.05 、 0.21 ± 0.11 ,与阴性对照组(0.20 ± 0.02)相比均无明显改变(均为 $P > 0.05$)。而 $100\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ SDF-1与 $5\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ VEGF共同作用时,SDF-1即表现出细胞增殖活性的增高,A值为 0.47 ± 0.07 ($P < 0.01$),而这种促HRCECs增殖的作用,可被中和抗体(抗人CXCR4)削弱至 0.30 ± 0.06 ($P < 0.05$)。

2.3 Transwell实验检测SDF-1的促细胞迁移活性

HRCECs迁移活性的增加呈SDF-1浓度依赖性, $5\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ SDF-1组细胞迁移计数为 401.0 ± 17.6 ,与阴性对照组(360.0 ± 11.0)相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。当SDF-1浓度增加至 $50\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $100\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,细胞计数分别为 480.0 ± 35.6 和 700.0 ± 71.2 ,与阴性对照组相比差异均有统计学意义(均为 $P < 0.01$)。联合 $5\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ VEGF共同作用,其促迁移活性明显增加,细胞迁移计数增加为 841.0 ± 24.6 ,但此放大作用可被预先孵育的抗人CXCR4抗体中和至 371.0 ± 9.3 ($P = 0.71$;见图3)。

图3 对照组和实验组不同浓度SDF-1干预下HRCECs的迁移活性的改变。A:对照组;B: $5\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ SDF-1组;C: $50\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ SDF-1组;D: $100\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ SDF-1组;E:SDF-1+VEGF组;F:SDF-1+VEGF+抗CXCR4组

3 讨论

新生血管有两种形式,研究最多是血管生成,指从原有血管内皮细胞增殖、迁移,重塑形成新的血管网的过程。另一种形式称之为血管发生,见于胎盘形成早期的血管形成,开始于血岛:由位于中心的造血干细胞和边缘部的内皮祖细胞组成,前者分化形成血液成分,后者分化为血管内皮血管并形成血管壁^[5]。近年来,随着在周围循环中发现内皮祖细胞的存在,逐渐证明出生后内皮祖细胞也参与了缺血受损组织新生血管的生成^[6]。不管以何种形式,新生血管的构成都离不开细胞的增殖和迁移。本文主要研究了SDF-1对HRCECs的增殖和迁移活性的影响。

本研究结果显示,HRCECs的增殖活性随VEGF干预浓度的上升而增加,呈剂量依赖性;而SDF-1不

论以何种浓度,与阴性对照组相比,对HRCECs的增殖活性都没有明显影响。当将SDF-1与最小干预浓度的VEGF一起作用时,可大大促进HRCECs的增殖能力,但这种协同作用可以被CXCR4的抗体所降低。已有大量文献报道过有关SDF-1促细胞增殖的特点,但除了星形胶质细胞是受其独立作用外,其他如颗粒祖细胞、造血干细胞,都是通过提高其他细胞因子的增殖能力起作用的^[7]。有研究称SDF-1通过提高 $\alpha 2$ 、 $\alpha 4$ 和 $\alpha 5$ 整合素介导EPCs黏附到纤维连接蛋白和I型胶原上,而增加整合的EPC数目,并非直接提高EPCs的分裂增殖水平^[8]。另外,早期生长反应因子-1(genes of early growth response-1, Egr-1)、VEGF和细胞外调控激酶(extracellular regulated kinases, ERK1/2)均与内皮细胞的增殖能力相关^[9]。在人的动脉血管内皮细胞中,SDF-1可以促进Egr-1、VEGF基因的表达,ERK1/2的磷酸化,从而参与促

内皮细胞的增殖活动。

我们分析在 HRCECs 中 SDF-1 是可能通过促进 VEGF 的分泌或者其他途径提高 HRCECs 的增殖活性。然而,本实验结果显示如果没有外源性 VEGF 的加入,即使高浓度的 SDF-1 也难以发挥作用。况且,在外源性 VEGF 存在的情况下,SDF-1 与 VEGF 协同的促增殖作用可被 CXCR4 的抗体大大削弱。因此,由 SDF-1 凭借其诱导 VEGF 的分泌促 HRCECs 增殖的可能性较低,本研究只能得出 SDF-1 可以提高 VEGF 促 HRCECs 的增殖效果,但具体的机制有待进一步研究。

细胞迁移包括指向运动方向极化形态的建立,依赖肌动蛋白的细胞前沿前移的膜突起,依赖整合素的细胞前沿的黏附以及肌动蛋白所依动力的形成^[10]。黏附分子尤其是整合素在细胞迁移、黏附等过程中发挥重要作用。有研究证实,SDF-1 通过活化多种黏附分子,如 LFA-1、极晚期抗原(very late antigen-4, VLA-4)的受体等介导多发性骨髓瘤细胞对血管内皮细胞、骨髓基质的黏附及诱导其跨内皮迁移^[11]。SADHU 等^[12]发现在淋巴细胞,SDF-1 可以促使 LFA-1 在膜表面重分布,并提高 LFA-1 的亲合力,LFA-1 的边侧移动对趋化因子诱导的淋巴细胞对内皮细胞的黏附非常关键。SHIMONAKA 等^[13]用 SDF-1 刺激小鼠 B 细胞系观察到细胞的极化形态形成以及 CD44 和 CXCR4 在细胞膜的极化分布现象。

目前发现 SDF-1 可以活化多种信号转导途径,如在造血细胞可活化 PKC、PI3K/AKT、Erk1/2;在淋巴细胞可活化 PKB、Erk1/2;在 T 淋巴细胞白血病细胞可活化 JAK2/3-STAT^[14-18]。EPCs 正是通过 G 蛋白途径活化 PI3K 从而诱发其迁移的。本研究证实 HRCECs 可以在 SDF-1 的作用下,迁移活性呈剂量依赖性升高,迁移能力可在 VEGF 的作用下大大加强,这一放大作用可被 CXCR4 的抗体所阻断。因此可以推断 SDF-1 可能通过 HRCECs 表面的 CXCR4 受体偶联的 G 蛋白,激活上述信号转导途径之一,而 VEGF 的协同作用可能也通过一条或多条通路与 SDF-1 的作用叠加。有报道称 VEGF 可以上调内皮细胞 CXCR4 的表达,如果在 HRCECs 中也存在这种情况,那么 VEGF 的协同作用就可能通过 CXCR4 的上调,增加 SDF-1 的敏感性而实现的。

综上所述,SDF-1 可以促进 HRCECs 的迁移,提高 VEGF 促 HRCECs 的增殖活性,通过多种途径与 VEGF 相互沟通,在促新生血管的作用中,二者起协同作用。

参考文献

[1] ZEMANI F, SILVESTRE JS, FAUVEL-LAFEVE F, BRUEL A, VILAR J, BIECHE I, et al. *Ex vivo* priming of endothelial progenitor cells with SDF-1 before transplantation could increase their proangiogenic potential[J]. *Arterioscler Thromb*

Vasc Biol, 2008, 28(4): 644-650.

[2] ZHANG SJ, SONG XY, HE M, YU SB. Effect of TGF- β 1/SDF-1/CXCR4 signal on BM-MSCs homing in rat heart of ischemia/perfusion injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 899-905.

[3] ZHANG ZX, WANG YS, SHI YY, HOU HY, ZHANG C, CAI Y, et al. Hypoxia specific SDF-1 expression by retinal pigment epithelium initiates bone marrow-derived cells to participate in choroidal neovascularization in a laser-induced mouse model[J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36(9): 183-190.

[4] 黄璇,邢怡桥. 基质细胞衍生因子-1 与视网膜新生血管[J]. 眼科研究, 2010, 28(10): 1003-1005.

[5] SIMONS M. Angiogenesis-where do we stand now[J]? *Circulation*, 2005, 111(12): 1556-1566.

[6] SHI Q, RAFII S, WU MH, WIJELATH ES, YU C, ISHIDA A, et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells[J]. *Blood*, 1998, 92(2): 362-367.

[7] NEUHAUS T, STIER S, TOTZEK G, GRUENEWALD E, FRONHOFFS S, SACHINIDIS S, et al. Stromal cell-derived factor 1alpha (SDF-1alpha) induces gene-expression of early growth response-1 (Egr-1) and VEGF in human arterial endothelial cells and enhances VEGF induced cell proliferation[J]. *Cell Prolif*, 2003, 36(2): 75-86.

[8] DE FE, PORCELLI D, TORELLA AR, STRAINO S, LACHINONTO MG, ORLANDI A, et al. SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia-induced recruitment of bone marrow progenitor cells[J]. *Blood*, 2004, 104(12): 3472-3482.

[9] MAJKA M, RATAJCZAK J, KOWALSKA MA, RATAJCZAK MZ. Binding of stromal derived factor-1alpha (SDF-1alpha) to CXCR4 chemokine receptor in normal human megakaryoblasts but not in platelets induces phosphorylation of mitogen-activated protein kinase p42/44 (MAPK), ELK-1 transcription factor and serine/threonine kinase AKT[J]. *Eur J Haematol*, 2000, 64(3): 164-172.

[10] SANCHEZ-MADRID F, MAD P. Leukocyte polarization in cell migration and immune interactions[J]. *Embo J*, 1999, 18(3): 501-511.

[11] SANZ-RODRIGUEZ F, HIDAL A, TEIXIDO J. Chemokine stromal cell-derived factor-1alpha modulates VLA-4 integrin-mediated multiple myeloma cell adhesion to CS-1/fibronectin and VCAM-1[J]. *Blood*, 2001, 97(2): 346-351.

[12] SADHU C, MASINOVSKY B, STAUNTON DE. Differential regulation of chemoattractant-stimulated beta 2, beta 3, and beta 7 integrin activity[J]. *J Immunol*, 1998, 160(11): 5622-5628.

[13] SHIMONAKA M, KATAGIRI K, NAKAYAMA T, FUJITA N, TSURUO T, YOSHIE O, et al. Rap1 translates chemokine signals to integrin activation, cell polarization, and motility across vascular endothelium under flow[J]. *J Cell Biol*, 2003, 161(2): 417-427.

[14] TILTON B, HO L, OBERLIN E, LOETSCHER P, BALEUX F, CLARK-LEWIS I, et al. Signal transduction by CXC chemokine receptor 4. Stromal cell-derived factor 1 stimulates prolonged protein kinase B and extracellular signal-regulated kinase 2 activation in T lymphocytes[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(3): 313-324.

[15] PENG Y, ZHANG Z, LI S, WEN X, WEI Q, TIAN Q, et al. Progesterone modulates endothelial progenitor cell (EPC) viability through the CXCL12/CXCR4/PI3K/Akt signalling pathway[J]. *Cell Proliferat*, 2016, 49(1): 48-57.

[16] VOERMANS C, ANTHONY EC, MUL E, VANDER SCHOOT E, HORDIJK P, et al. SDF-1-induced actin polymerization and migration in human hematopoietic progenitor cells[J]. *Exp Hematol*, 2001, 29(12): 1456-1464.

[17] WANG JF, PARK IW, GROOPMAN JE. Stromal cell-derived factor-1alpha stimulates tyrosine phosphorylation of multiple focal adhesion proteins and induces migration of hematopoietic progenitor cells: roles of phosphoinositide-3 kinase and protein kinase C[J]. *Blood*, 2000, 95(8): 2505-2513.

[18] ZHANG XF, WANG JF, MATCZAK E, PROPER JA, GROOPMAN JE. Janus kinase 2 is involved in stromal cell-derived factor-1 alpha-induced tyrosine phosphorylation of focal adhesion proteins and migration of hematopoietic progenitor cells[J]. *Blood*, 2001, 97(11): 3342-3348.