



## 间充质干细胞来源外泌体在膝骨关节炎微环境中的作用\*

侯靖宇<sup>1)</sup> 李振伟<sup>1)</sup> 胡 园<sup>1)</sup> 刘晓雯<sup>1,2)\*\*</sup> 寿康全<sup>1)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 三峡大学第一临床医院&宜昌市中心人民医院骨外科, 宜昌 443003;

(<sup>2)</sup> 三峡大学基础医学院, 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 宜昌 443002)

**摘要** 骨关节炎是一种涉及所有关节成分(包括关节软骨、软骨下骨、滑膜、韧带、关节囊和关节周围肌肉)的关节退行性疾病,会导致严重的残疾,其中最常见的是膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)。外泌体是一种由不同细胞分泌的直径为40~100 nm的胞外囊泡,可以传递DNA、微小RNA、mRNA、蛋白质等多种物质,并通过多种方式进行细胞间的信息传递和功能调节。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)可以从骨髓、脂肪、滑膜及外周血等组织分离,是一类具有多向分化潜能的祖细胞,以干细胞为基础的疗法可以修复软骨损伤,对抗KOA的发展,间充质干细胞能够分泌多种营养因子来调节受损的微环境,其中间充质干细胞来源的外泌体被认为在KOA炎症反应及软骨细胞代谢中发挥着重要的作用,其能够调节膝骨关节微环境中B细胞、T细胞、滑膜细胞、软骨细胞代谢及其细胞外基质的分解与合成平衡,维持软骨稳态。近期有多项研究表明,不同组织来源的间充质干细胞外泌体对骨关节炎均有明确的治疗作用,本文就MSCs来源的外泌体治疗KOA的具体机制进行综述,以期对干细胞治疗KOA提供理论依据。

**关键词** 间充质干细胞, 外泌体, 膝骨关节炎, 炎症微环境

**中图分类号** Q5

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0403

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种伴有关节肿胀、疼痛和僵硬症状的慢性肌肉骨骼退行性疾病。主要的危险因素包括年龄、陈旧性的关节创伤、性别、机械应力和遗传。骨性关节炎发病机制复杂,其特征是关节结构的病理改变,包括软骨侵蚀、滑膜炎症和伴有骨赘形成的软骨下硬化<sup>[1-2]</sup>。其中,膝骨性关节炎,又称膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)最为常见。据统计,全世界患OA的人数已达2.5亿,严重影响患者的生活质量,成为目前老龄化社会严重的健康问题<sup>[3-4]</sup>。迄今为止,还没有有效的治疗方法可改变KOA的病理进展。软骨细胞的再生能力差, KOA早期炎症反应会加速软骨的不可逆损伤,进而导致关节组织进行性结构改变,形成慢性炎症,进一步加重KOA的疾病进程。目前临床上仍缺乏治疗KOA的有效方法。

近年来,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)作为软骨组织工程领域的研究重点,

被认为是治疗OA的新希望。关节腔内注射间充质干细胞已被用于治疗KOA<sup>[5-6]</sup>,其能够缓解膝关疼痛,改善软骨质量。但MSCs引发的移植排斥、肿瘤风险和伦理等问题尚待解决。此外, MSCs的分离采集、运输存储不便,对供体年龄的要求较高,且体外扩增有减少其增殖、分化及癌化的可能<sup>[7]</sup>,这为MSCs治疗KOA带来极大的阻碍。有研究表明, MSCs旁分泌的外泌体可能在膝关节组织的修复中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。因此,易提取、具有较低免疫源性和生物毒性<sup>[9]</sup>的MSCs来源外泌体被大量用于KOA治疗的研究中。

\* 湖北省自然科学基金(2021CFB488, 2019CFB550)和肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室开放基金(2019KZL02, 2019KZL08)资助项目。

\*\* 通讯联系人。

寿康全 Tel: 0717-6397199, E-mail: kangquan@ctgu.edu.cn

刘晓雯 Tel: 0717-6397199, E-mail: lxw@ctgu.edu.cn

收稿日期: 2021-12-27, 接受日期: 2022-03-28

1 间充质干细胞来源的外泌体

内生性外泌体可来源于自身的关节软骨、滑膜、肌腱及大多数体液，其在KOA的发生发展中起重要作用。而不同干细胞来源的外泌体（骨髓、脂肪、滑膜、脐带）在对KOA的治疗中起重要作用。外泌体起源于内体系统，内体通过依赖转运所需分选复合体（endosomal sorting complexes required for transport, ESCRT）或不依赖ESCRT机制的途径以内出芽的方式形成腔内小泡，隔离特定胞质游离的蛋白质、脂质、核酸或其他胞浆物质<sup>[10]</sup>，形成多泡体。大部分多泡体被溶酶体溶解，少部分通过膜融合由内分泌和旁分泌途径从细胞中释放出来，形成外泌体。外泌体可以通过与质膜直接融合，或与受体相互作用，或通过内吞作用和与核内体融合，选择性地靶向受体细胞<sup>[11]</sup>（图1）。

外泌体在不同组织、不同环境刺激下生成，其生成和释放速率不同，且成分和浓度受微环境调节。

最初外泌体被认为是细胞产生的“废物”，随着研究的深入，学者们发现外泌体在各种病理或生理状态下均有重要功能，包括调节细胞代谢、控制炎症、促进血管新生、促进组织修复、免疫调节等功能。而且外泌体是细胞外囊泡的重要组成部分，可参与多种生理过程，包括细胞外基质（extracellular matrix, ECM）的降解、炎症、血管生成和抗原呈递等<sup>[12]</sup>。此外，外泌体可以作为重要的信号信使和载体，将信号传递给相应的靶细胞，从而改变其生理功能和状态。在MSCs治疗KOA的过程中，主要利用MSCs旁分泌的外泌体发挥组织修复功能<sup>[5-6]</sup>，并且外泌体可抑制KOA的病程发展<sup>[8]</sup>，而且在维持关节腔微环境稳态方面具有重要作用。因此，MSCs外泌体在KOA微环境中的作用逐渐成为KOA临床治疗的研究热点。

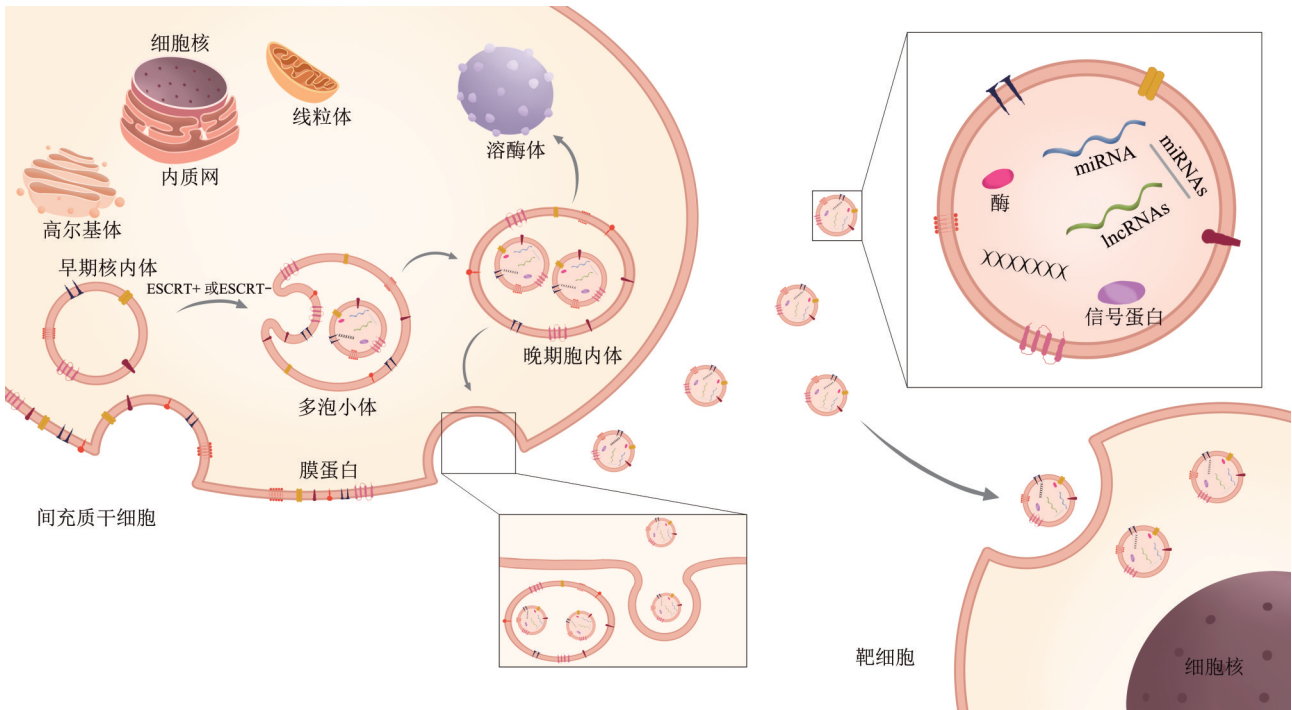


Fig. 1 Exosome biogenesis and its interaction with target cells  
图1 外泌体的发生机制及其与靶细胞的相互作用

2 膝骨关节炎 (KOA) 微环境

随着认识的提高，KOA 逐渐被认识为全关节疾病，所有关节成分如关节软骨、滑膜、软骨下骨及相关肌肉在 KOA 发生发展过程中均发生了病理

学变化<sup>[13]</sup>。KOA 最早的病理改变多见于关节软骨表面，由于软骨组织发生剥落，钙化基质扩张，最终取代了软骨组织中的关节区，软骨细胞的外周细胞质基质塌陷。KOA 发展过程中，软骨基质的稳态被促炎细胞因子和趋化因子破坏<sup>[14-15]</sup>。这些细胞

因子刺激巨噬细胞和软骨细胞产生蛋白酶、一氧化氮(NO)和类二十烷,诱导ECM发生分解代谢,并抑制基质合成<sup>[16]</sup>(图2)。与此同时,核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、丝裂原活化蛋白激酶以及其他炎症和应激诱导途径进一步增强了炎症和分解代谢反应相关蛋白质的表达。在关节组织中的免疫细胞受到这些信号刺激后,释放出白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$ 、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tissue necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )

等促炎因子,进一步加重炎症反应。此外,这些信号通路诱导软骨细胞产生如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)、聚蛋白多糖酶(aggrekan-degrading enzyme 5, ADAMTS5)等参与软骨细胞破裂的细胞因子,激活Toll样受体,加速分解代谢反应和炎症反应<sup>[17]</sup>,导致广泛的ECM降解和丢失,软骨细胞增殖速度急剧加快,部分软骨细胞转变成肥大软骨细胞<sup>[18]</sup>。

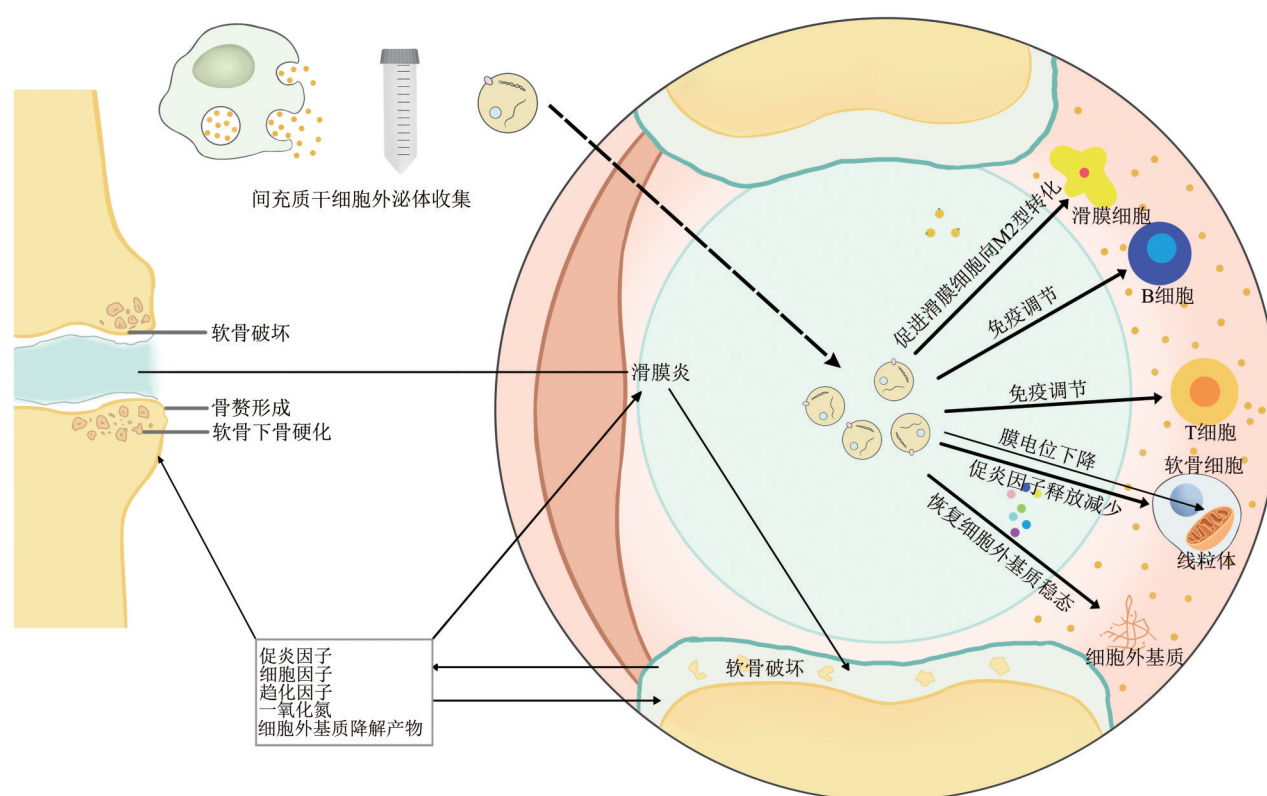


Fig. 2 Role of exosomes derived from mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis

图2 间充质干细胞来源的外泌体在膝关节炎中的作用

胆固醇代谢也是KOA微环境改变的重要因素。KOA受损软骨细胞的肝X受体 $\alpha/\beta$ (liver X receptor  $\alpha/\beta$ , LXR  $\alpha/\beta$ )会大量流失,LXR $\alpha/\beta$ 的减少会导致OA微环境中胆固醇相关的转运蛋白表达下调,致使细胞内脂质过度积累,进一步破坏软骨细胞<sup>[19]</sup>。

微环境中 $Zn^{2+}$ 代谢失衡也与骨性关节炎密切相关。软骨细胞中的miRNA-488在OA中表达下调,进而下调 $Zn^{2+}$ 敏感的金属调节转录因子1(metal regulatory transcription factor 1, MTF-1)的表达,

导致MMP-3、MMP-13和ADAMTS-5高表达,导致OA微环境紊乱<sup>[20]</sup>。

线粒体功能障碍和活性氧(reactive oxygen species, ROS)对KOA的发展也产生影响。线粒体是产生ROS的主要部位,而过多的ROS会抑制线粒体呼吸链,减少三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的生成,并导致线粒体DNA(mtDNA)突变,引起软骨细胞功能衰竭和细胞死亡。研究表明,KOA患者软骨细胞的线粒体膜电位降低,线粒体呼吸功能障碍,间接导致MMPs的

生成增加<sup>[21]</sup>。促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 亦可促进线粒体ROS和NO的产生<sup>[22]</sup>。

此外, KOA也与细胞的衰老和缺氧有关<sup>[11]</sup>。KOA中的软骨细胞表现出与衰老相关的表型, 增加MMP-1和MMP-13蛋白的释放, 降解ECM胶原<sup>[23]</sup>。而缺氧相关基因诱导的一氧化氮合成酶和缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 在KOA中上调, 加重缺氧环境, 从而加剧KOA并发生滑膜炎<sup>[24]</sup>。

### 3 间充质干细胞来源的外泌体在膝骨关节炎(KOA)微环境中的作用

#### 3.1 调节细胞外基质

在KOA的关节软骨中, 软骨细胞损伤和修复失衡会引起ECM的结构破坏。在溶酶体蛋白酶以及胶原酶的作用下, 软骨基质内的蛋白多糖、II型胶原等成分急剧减少, 软骨细胞功能受损失去合成ECM的能力<sup>[25]</sup>。有研究表明, 间充质干细胞来源的外泌体能够调节软骨细胞外基质稳态, 延缓骨关节炎发生发展<sup>[26]</sup>。

Wang等<sup>[27]</sup>研究发现, 通过向KOA模型小鼠关节腔内分别注射胚胎间充质干细胞(embryonic stem cell-mesenchymal stem cell, ESC-MSCs)或其来源的外泌体, 可更大程度上提高II型胶原酶的生成, 降低MMP-13的表达, 平衡软骨ECM的合成与降解, 对OA产生良好的治疗作用。Zhang等<sup>[28]</sup>从人胚胎来源的MSCs中获得外泌体, 并使用免疫小鼠模型研究了ESC-MSCs来源外泌体对软骨再生的影响, 发现ESC-MSCs来源的外泌体促进了软骨基质重要成分硫化多糖(sulphated glycosaminoglycan, s-GAG)和II型胶原的合成, 加速了软骨细胞的修复。Mao等<sup>[29-30]</sup>研究发现, 过表达miR-92a-3p的MSCs来源外泌体转染OA患者软骨细胞后, MMP-13表达明显降低; 将miR-92a-3p转染原代软骨细胞后, 高表达miR-92a-3p的MSCs来源外泌体可通过靶向调节noggin蛋白经PI3K/AKT/mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)通路抑制人软骨细胞ADAMTS-4和ADAMTS-5表达, 抑制软骨基质分解, 延缓OA进展。

#### 3.2 调节软骨细胞代谢

在正常状态下, 软骨细胞处于生理和代谢平衡, 其强大的氧化还原能力可以控制分化和软骨形成<sup>[31]</sup>。在KOA关节环境和炎症条件下, 软骨细胞代谢稳态被打破, 发生软骨重塑, 其主要特征是糖

酵解途径增强、线粒体功能紊乱和软骨细胞衰老<sup>[32]</sup>。因此, 治疗KOA必须恢复软骨组织的生物能量平衡。MSCs来源外泌体中包含糖酵解中ATP生成阶段的酶, 如3-磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPD)、磷酸甘油酸激酶(phosphoglycerate kinase, PGK)和M2型丙酮酸激酶(M2 pyruvate kinase, PKM2), 可增加受损软骨细胞的生物合成, 最终促进受损软骨组织修复<sup>[33]</sup>。Chen等<sup>[34]</sup>研究发现, 在使用线粒体ETC复合体I抑制剂模拟的线粒体损伤模型中, 与对照组相比, MSCs来源的外泌体组线粒体的活性氧产量减少, 软骨细胞中ATP水平增加了21%。这表明MSCs来源的外泌体可能通过直接向线粒体提供其合成所需的蛋白质, 而修复软骨细胞中线粒体的损伤。Wu等<sup>[35]</sup>发现, 髌下脂肪垫间充质干细胞来源的外泌体通过抑制靶向软骨细胞的mTOR信号来抑制软骨细胞凋亡, 调节软骨细胞代谢, 促进ECM再生。而软骨细胞自噬活性的增强则可能与髌下脂肪垫间充质干细胞来源的外泌体中富含的核酸miR-100-5p有关。

#### 3.3 免疫调节

滑膜巨噬细胞(synovial macrophages, M $\phi$ )是膝关节中的主要免疫细胞<sup>[36]</sup>。研究表明, MSCs来源的外泌体可抑制巨噬细胞的募集。Shen等<sup>[37]</sup>发现, MSCs来源的外泌体高表达趋化因子受体2(C-C motif chemokine receptor 2, CCR2), 通过结合促炎趋化因子2(C-C motif ligand 2, CCL2)来抑制CCL2的活性, 从而抑制巨噬细胞聚集, 在组织损伤中发挥关键作用。此外, 针对M1/M2极化的MSCs来源外泌体具有免疫调节的作用, 能增强M2型巨噬细胞的浸润, 减少M1型巨噬细胞的浸润, 抑制IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达, 从而抑制KOA中的炎症反应<sup>[28]</sup>。

在II型胶原酶诱导的OA模型中, 骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSCs)来源的外泌体可降低关节软骨的损伤, 对软骨起到保护作用, 并有效减轻炎症反应<sup>[38]</sup>。另外, 在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)模型中, hUC-MSCs来源的外泌体可诱导巨噬细胞由M1型向M2型转化, 减少炎症因子释放, 促进SCI修复<sup>[39]</sup>。而在延迟型超敏模型中, MSCs来源外泌体可抑制T细胞增殖并诱导Tregs细胞的产生, 发挥免疫调节作用<sup>[38]</sup>。而且, MSCs来源外泌体通过抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)介导的体外

和体内途径可诱导初始T细胞分化为Treg细胞<sup>[40]</sup>。同时, MSCs来源的外泌体对B细胞也具有免疫抑制作用,可抑制浆细胞的最终分化和成熟。上述结果提示, MSCs来源外泌体或可作为免疫调节剂,用于抑制KOA的发展进程。

### 3.4 抗炎作用

在KOA进程中,促炎介质如IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的分泌水平增加,可诱导软骨组织损伤和炎症<sup>[41]</sup>,而MSCs来源的外泌体具有明确的抗炎效果。脂肪源MSCs的外泌体可减少软骨细胞中TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10等炎症因子的产生,下调环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)和微粒体PGE合酶1(prostaglandin E synthase 1, PGEs1)的表达,减少前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)的产生,发挥软骨保护作用<sup>[42]</sup>。此外,骨髓MSCs来源的外泌体可抑制炎症介质对软骨稳态的不良影响<sup>[43]</sup>,其通过促进蛋白聚糖沉积和II型胶原的生成,降低COX-2和促炎白介素(IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17)的表达,抑制OA软骨细胞中NF- $\kappa$ B p65亚基的核转位,从而抑制TNF- $\alpha$ 诱导的促炎信号和TNF- $\alpha$ 诱导的OA软骨细胞的炎症反应,发挥抗炎效果。此外,骨髓MSCs来源的外泌体还可增强3D纤维蛋白凝胶培养的OA软骨细胞中软骨源性转录因子SRY盒子9(SRY-box-9, Sox-9)和WNT家族成员7A(Wnt family member 7A, WNT7A)的mRNA表达,增强Runt相关转录因子2(Runt related transcription factor 2, RUNX2)、X型胶原和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的表达,抑制软骨肥厚,维持软骨稳态<sup>[43]</sup>。

## 4 总结与展望

KOA是一种常见的关节疾病,其临床治疗主要依赖药物和手术治疗,但这些治疗面临许多问题,如药物副作用、手术并发症等,会给患者带来严重的经济负担。目前,干细胞已用于软骨组织修复和OA治疗,但干细胞本身的生长特性限制了治疗效果,还会触发免疫反应,而且细胞供体年龄还会影响干细胞在体内的活性。而通过关节腔内注射MSCs来源的外泌体,可改变关节腔的生物分子构成,改善关节腔的微环境。同时,外泌体所携带的特异性营养因子可调节细胞代谢、免疫环境并发挥抗炎作用,恢复软骨细胞的ECM稳态平衡,促进软骨再生,改善症状,延缓KOA进程。目前外泌体的治疗功能仅限于临床前研究,且无法确定治疗

效果最佳的外泌体种类。此外,外泌体的规范化提取、最佳用量以及疗程问题,都有待于长期的实验研究进一步探索。近年来,有学者提出软骨下骨微环境中软骨下骨和软骨组成的软骨单元在关节稳态和KOA发展中起着重要作用,而针对其中一个异常关节单元的治疗可能抑制整个关节的病理进展<sup>[44]</sup>。因此,干细胞来源的外泌体在软骨下骨中的作用可能成为今后治疗KOA的新方向。

## 参 考 文 献

- [1] Nelson A E. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, **26**(3): 319-325
- [2] Abramoff B, Caldera F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am*, 2020, **104**(2): 293-311
- [3] Hunter D J, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*, 2019, **393**(10182): 1745-1759
- [4] Vina E R, Kwok C K. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, **30**(2): 160-167
- [5] Colombini A, Perucca Orfei C, Kouroupis D, *et al.* Mesenchymal stem cells in the treatment of articular cartilage degeneration: new biological insights for an old-timer cell. *Cytotherapy*, 2019, **21**(12): 1179-1197
- [6] Song Y, Zhang J, Xu H, *et al.* Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Translat*, 2020, **24**: 121-130
- [7] 肖昆林,张蕊,张维杰等.间充质干细胞来源的外泌体对骨关节炎的治疗作用研究. *实用骨科杂志*, 2019, **25**(3): 232-236  
Xiao K L, Zhang R, Zhang W J, *et al.* *Journal of Practical Orthopaedics*, 2019, **25**(3): 232-236
- [8] Mianehsaz E, Mirzaei H R, Mahjoubin-Tehran M, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a new therapeutic approach to osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther*, 2019, **10**(1): 340
- [9] Peng Q, Mu H. The potential of protein-nanomaterial interaction for advanced drug delivery. *J Control Release*, 2016, **225**: 121-132
- [10] 李崇,缪季峰,林秋宇等.外泌体非编码RNA在骨关节炎软骨损伤修复中的研究进展. *中华骨科杂志*, 2021, **41**(3): 186-194  
Li C, Miao J F, Lin Q N, *et al.* *Chin J Orthop*, 2021, **41**(3): 186-194
- [11] Asghar S, Litherland G J, Lockhart J C, *et al.* Exosomes in intercellular communication and implications for osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, **59**(1): 57-68
- [12] Wang J, Guo X, Kang Z, *et al.* Roles of exosomes from mesenchymal stem cells in treating osteoarthritis. *Cell Reprogram*, 2020, **22**(3): 107-117
- [13] Aspden R M, Saunders F R. Osteoarthritis as an organ disease: from the cradle to the grave. *Eur Cell Mater*, 2019, **37**: 74-87
- [14] Chow Y Y, Chin K Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*, 2020, **2020**: 8293921
- [15] Akkiraju H, Nohe A. Role of chondrocytes in cartilage formation, progression of osteoarthritis and cartilage regeneration. *J Dev Biol*, 2015, **3**(4): 177-192

- [16] Abramson S B, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2009, **11**(3): 227
- [17] Kim Y G, Choi J, Kim K. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for effective cartilage tissue repair and treatment of osteoarthritis. *Biotechnol J*, 2020, **15**(12): e2000082
- [18] Yunus M, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological perspective of osteoarthritis. *Medicina (Kaunas)*, 2020, **56**(11): 614
- [19] Tsezou A, Iliopoulos D, Malizos K N, *et al.* Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes. *J Orthop Res*, 2010, **28**(8): 1033-1039
- [20] Song J, Kim D, Lee C H, *et al.* MicroRNA-488 regulates zinc transporter SLC39A8/ZIP8 during pathogenesis of osteoarthritis. *J Biomed Sci*, 2013, **20**(1): 31
- [21] Kulkarni P, Martson A, Vidya R, *et al.* Pathophysiological landscape of osteoarthritis. *Adv Clin Chem*, 2021, **100**: 37-90
- [22] Kim J, Xu M, Xo R, *et al.* Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by pro-inflammatory cytokines in human OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, **18**(3): 424-32
- [23] Li H, Wang D, Yuan Y, *et al.* New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2017, **19**(1): 248
- [24] McCulloch K, Litherland G J, Rai T S. Cellular senescence in osteoarthritis pathology. *Aging Cell*, 2017, **16**(2): 210-218
- [25] Goldring S R, Goldring M B. Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage-bone crosstalk. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, **12**(11): 632-644
- [26] Ke Z, Zhu J. Stem-cell derived exosomes for the treatment of osteoarthritis. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2020, **15**(7): 597-601
- [27] Wang Y, Yu D, Liu Z, *et al.* Exosomes from embryonic mesenchymal stem cells alleviate osteoarthritis through balancing synthesis and degradation of cartilage extracellular matrix. *Stem Cell Res Ther*, 2017, **8**(1): 189
- [28] Zhang S, Chuah S J, Lai R C, *et al.* MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. *Biomaterials*, 2018, **156**: 16-27
- [29] Mao G, Zhang Z, Hu S, *et al.* Exosomes derived from miR-92a-3p-overexpressing human mesenchymal stem cells enhance chondrogenesis and suppress cartilage degradation *via* targeting WNT5A. *Stem Cell Res Ther*, 2018, **9**(1): 247
- [30] Mao G, Zhang Z, Huang Z, *et al.* MicroRNA-92a-3p regulates the expression of cartilage-specific genes by directly targeting histone deacetylase 2 in chondrogenesis and degradation. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, **25**(4): 521-532
- [31] Bai Y, Gong X, Dou C, *et al.* Redox control of chondrocyte differentiation and chondrogenesis. *Free Radic Biol Med*, 2019, **132**: 83-89
- [32] Mobasheri A, Rayman M P, Gualillo O, *et al.* The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, **13**(5): 302-311
- [33] 付俊宇, 蓝常贡. 间充质干细胞来源外泌体治疗骨性关节炎机制的研究进展. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, **35**(9): 970-972
- Fu J N, Lan C G. *Chinese Journal of Practical Diagnosis and Therapy*, 2021, **35**(9): 970-972
- [34] Chen P, Zheng L, Wang Y, *et al.* Desktop-stereolithography 3D printing of a radially oriented extracellular matrix/mesenchymal stem cell exosome bioink for osteochondral defect regeneration. *Theranostics*, 2019, **9**(9): 2439-2459
- [35] Wu J, Kuang L, Chen C, *et al.* miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities *via* inhibition of mTOR in osteoarthritis. *Biomaterials*, 2019, **206**: 87-100
- [36] Fernandes T L, Gomoll A H, Lattermann C, *et al.* Macrophage: a potential target on cartilage regeneration. *Front Immunol*, 2020, **11**: 111
- [37] Shen B, Liu J, Zhang F, *et al.* CCR2 positive exosome released by mesenchymal stem cells suppresses macrophage functions and alleviates ischemia/reperfusion-induced renal injury. *Stem Cells Int*, 2016, **2016**: 1240301
- [38] Cosenza S, Toupet K, Maumus M, *et al.* Mesenchymal stem cells-derived exosomes are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis. *Theranostics*, 2018, **8**(5): 1399-1410
- [39] Sun G, Li G, Li D, *et al.* hucMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice *via* attenuating inflammation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, **89**: 194-204
- [40] Zhang B, Yeo R, Lai R C, *et al.* Mesenchymal stromal cell exosome-enhanced regulatory T-cell production through an antigen-presenting cell-mediated pathway. *Cytotherapy*, 2018, **20**(5): 687-696
- [41] Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, *et al.* Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 16214
- [42] Li X, Ellman M, Muddasani P, *et al.* Prostaglandin E2 and its cognate EP receptors control human adult articular cartilage homeostasis and are linked to the pathophysiology of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2009, **60**(2): 513-523
- [43] Vonk L A, van Dooremalen S, Liv N, *et al.* Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles promote human cartilage regeneration *in vitro*. *Theranostics*, 2018, **8**(4): 906-920
- [44] Hu W, Chen Y, Dou C, *et al.* Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2020, **80**(4): 413-422

## The Role of Mesenchymal Stem Cell-derived Exosomes in Microenvironment of Knee Osteoarthritis\*

HOU Jing-Yu<sup>1)</sup>, LI Zhen-Wei<sup>1)</sup>, HU Yuan<sup>1)</sup>, LIU Xiao-Wen<sup>1,2)\*\*</sup>, SHOU Kang-Quan<sup>1)\*\*</sup>

<sup>(1)</sup>Department of Orthopedic, the First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University & Yichang Central People's Hospital,

Yichang 443003, China;

<sup>(2)</sup>Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, College of Basic Medical Science,

China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

**Abstract** Osteoarthritis is a degenerative disease of the joints, which involves all components of joints including articular cartilage, subchondral bone, synovium, ligaments, joint capsule, and muscles around the joints. It can lead to severe disability, the most common of which is knee osteoarthritis (KOA). Exosomes are extracellular vesicles with a diameter of 40–100 nm secreted by different cells, which can transmit DNA, microRNA, mRNA, protein and other substances, and carry out intercellular information transmission and function regulation in a variety of ways. Mesenchymal stem cells (MSCs) can be isolated from bone marrow, fat, synovium, peripheral blood and other tissues, and are a kind of progenitor cells with multi-direction differentiation potential. Stem-based therapies can repair cartilage damage and combat the development of KOA. Mesenchymal stem cells can secrete a variety of nutritional factors to regulate the damaged microenvironment, among which exosomes derived from mesenchymal stem cells are believed to play an important role in the inflammatory response and chondrocyte metabolism of KOA. It can regulate the metabolism of B cells, T cells, synovial cells, chondrocytes and the decomposition and synthesis balance of extracellular matrix in the knee joint microenvironment, and maintain cartilage homeostasis. A number of recent studies have shown that exosomes derived from mesenchymal stem cells from different tissues have definite therapeutic effects on osteoarthritis. This paper reviews the specific mechanism of exosomes derived from MSCs in the treatment of KOA, in order to provide theoretical basis for stem cell treatment of KOA.

**Key words** mesenchymal stem cells, exosomes, knee osteoarthritis, inflammatory microenvironment

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0403

---

\* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Hubei Province (2021CFB488, 2019CFB550) and Open Fund of Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy China (Three Gorges University) (2019KZL02, 2019KZL08).

\*\* Corresponding author.

SHOU Kang-Quan. Tel: 86-717-6397199, E-mail: kangquan@ctgu.edu.cn

LIU Xiao-Wen. Tel: 86-717-6397199, E-mail: lxw@ctgu.edu.cn

Received: December 27, 2021 Accepted: March 28, 2022