

# 肩峰下滑囊在肩袖肌腱愈合中的研究进展

吴佳龙, 黄俊杰, 吴相杰

湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)关节与运动医学科, 湖南 长沙

收稿日期: 2026年5月27日; 录用日期: 2026年6月21日; 发布日期: 2026年6月30日

## 摘要

肩袖损伤是导致肩关节疼痛及功能障碍的常见原因, 其术后愈合质量一直是临床治疗的难点。近年研究发现, 肩峰下滑囊(subacromial bursa, SAB)炎症调节维持修复微环境的平衡, 并分泌多种细胞因子以促进血管生成与组织再生。其内富含的间充质干细胞具备分化潜能, 同时保留或利用SAB的生物增强手术策略为提高肩袖愈合提供了新思路。此外, SAB来源外泌体的治疗潜力、力学生物学对SAB细胞功能的调控作用, 以及单细胞组学等新技术的应用, 进一步丰富了对SAB功能的认知; 各信号通路间的相互作用则构成了SAB调控肩袖愈合的复杂分子网络。本文总结了相关基础与临床研究, 以期对未来治疗策略的优化提供理论依据。

## 关键词

肩峰下滑囊, 肩袖损伤, 炎症调节, 细胞因子, 间充质干细胞, 生物增强策略, 外泌体, 力学生物学, 信号通路相互作用

# Research Progress on the Subacromial Bursa in the Healing of the Rotator Cuff Tendons

Jialong Wu, Junjie Huang, Xiangjie Wu

Department of Joint and Sports Medicine, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha Hunan

Received: May 27, 2026; accepted: June 21, 2026; published: June 30, 2026

## Abstract

Rotator cuff injuries are a common cause of shoulder pain and functional impairment, and the quality of postoperative healing has long been a challenge in clinical treatment. Recent studies have

found that inflammation in the subacromial bursa (SAB) helps regulate the maintenance of a balanced repair microenvironment and secretes various cytokines to promote angiogenesis and tissue regeneration. The mesenchymal stem cells it contains possess differentiation potential, and strategies that preserve or utilize the bioenhancing properties of the SAB provide new ideas for improving rotator cuff healing. In addition, the therapeutic potential of SAB-derived exosomes, the regulatory role of mechanobiology in SAB cell function, and the application of new technologies such as single-cell omics have further enriched the understanding of SAB function; the interaction between various signaling pathways constitutes a complex molecular network by which SAB regulates rotator cuff healing. This article summarizes related basic and clinical research, aiming to provide a theoretical basis for optimizing future treatment strategies.

## Keywords

Subacromial Bursa, Rotator Cuff Injuries, Inflammation Regulation, Cytokines, Mesenchymal Stem Cells, Bioenhancing Properties, Exosomes, Mechanobiology, Signaling Pathway Crosstalk

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肩袖是由冈上肌、冈下肌、肩胛下肌和小圆肌及其肌腱构成的复合结构，通过肌腱止点与肱骨近端相连，共同维持肩关节运动稳定性及功能完整性。该解剖结构的损伤常导致进行性疼痛和功能障碍，严重者可致残[1]。根据数据研究调查，30%~70%的肩关节疼痛病例与肩袖损伤相关，该病变在肩关节疾患中的总体发病率约为5%~40% [2]。该病变的发病机制涉及多因素交互作用，主要包括两大范畴：内在因素包括局部血供不足、组织退行性变、内分泌失调、代谢异常及细胞凋亡；外在因素则以慢性炎症浸润、反复微创伤、急性损伤及复合性损伤为主[2]。SAB作为人体最大的滑膜囊结构，其在空间定位上呈现三维特征：上方覆盖层由肩峰、喙肩韧带及三角肌筋膜构成，深层与肩袖肌腱群形成功能连接，整体呈现近似球形的独立解剖单元[3]。以往对肩峰下滑囊与肩袖之间的相互联系进行了研究，研究发现滑囊内所含滑液能在肩关节活动中对冈上肌腱、三角肌及喙肩韧带发挥润滑与缓冲功能，其本身更能通过动力学调节维持肩袖肌群的功能稳定性[4]。有研究[5]发现肩峰下滑囊内存在的高密度神经网络结构包含丰富的伤害性感觉神经末梢，此类特异性神经感受器可通过实时感知机械应力异常变化，触发机体的神经反射保护机制，从而在运动负荷过载时及时调控肩关节活动强度，避免肩袖组织发生病理性损伤。近来得益于分子生物学技术的发展，发现滑囊具有独特的生物学特性，该结构内富含间充质干细胞、修复生成因子等，这些研究提示该结构可能通过促进组织再生机制参与肩袖肌腱的修复过程[6]-[8]。这一发现为理解肩袖损伤的病理生理机制提供了新的视角，并为临床治疗策略的优化奠定了理论基础。鉴于目前对肩峰下滑囊促进肩袖组织再生的机制尚不清楚，本文旨在从炎症调节潜能、囊内细胞修复因子特性、细胞增殖和分化潜能、临床手术应用，以及外泌体、力学生物学及信号通路相互作用等方面对肩袖肌腱愈合的研究进展进行系统综述，以期为未来的基础研究和临床治疗提供参考依据。

## 2. 肩峰下滑囊在肩袖肌腱愈合中的炎症调节作用

健康的肩峰下滑囊并非单纯的解剖学滑囊结构，其本身具备一定的免疫水平和炎症反应能力，以保护机体免受损伤和促进组织愈合[9]。与此同时，正常肌腱组织内也存在免疫细胞浸润，当肌腱发生损伤

时,外源性浸润的免疫细胞与内源性基质细胞之间复杂的“串扰”决定损伤肌腱最后的结局[10]。现有研究[11]表明,SAB与肩袖肌腱之间存在密切的旁分泌相互作用。SAB与肩袖肌腱细胞进行体外共培养,炎症标志物表达上调的同时,滑囊与肌腱特异性标志物的表达也会同步增加。具体而言,包括白细胞介素(IL-6,IL-8,IL-18)、趋化因子样因子1(CKLF-1)、环氧化酶(COX-1)以及肌腱分化关键转录因子 Scleraxis (Scx)和腱调蛋白(Tnmd)均显著升高[12]。这提示 SAB 可能通过旁分泌途径调节肩袖损伤后的炎症微环境,以促进肩袖再生的目的。Marshall [13]等在冈上肌腱切断的大鼠模型中进一步证实了这一观点,发现滑囊组织在能适度促进损伤肌腱炎症反应的同时,还能启动与愈合密切相关的基因(COX-2 和 IL-6)表达。另有研究发现 SAB 在肩袖愈合的不同阶段展现出显著的基因表达时空异质性。Miura [14]等人研究发现滑囊保留对修复进程有双向调节作用:在损伤早期,保留 SAB 的实验组大鼠表现出基质金属蛋白酶-13 (MMP-13)、白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )和诱导一氧化氮合酶(iNOS)等促炎因子基因的显著上调,这与巨噬细胞 M1 型极化特征相符,有助于清除坏死组织;而在后期修复阶段, COL-3 (胶原蛋白-3)、IL-10、Arg-1 (精氨酸酶-1)等与 M2 型巨噬细胞相关的抗炎及促修复基因表达显著上升。这种基因表达模式的转换进一步印证了 Millar [15]等提出的观点,肌腱愈合依赖于免疫反应从促炎状态向抗炎/修复状态的及时转换。SAB 的存在似乎优化了这一免疫微环境的动态平衡,使肌腱愈合过程经历更符合生理规律的炎症启动与消退阶段。因此,基于病程分期的阶段式治疗策略——即早期适度诱导炎症清理、晚期促进炎症消退与基质合成,可能是未来提升肩袖愈合质量的潜在突破口。另外,SAB 内的基因表达谱式与肩袖疾病的严重程度呈现高度相关性。Minikwitz [9]等人研究发现,随着冈上肌腱撕裂程度的加重,SAB 中 IL-6 和 COX-2 等炎症介质的表达呈线性增加,这提示滑囊炎症负荷与肌腱病理改变同步进展。在此背景下,促消退介质 (SPMs)作为调控炎症微环境稳态的关键脂质介质,引起了学界关注。SPMs 通过特异性结合甲酰肽受体 (FPR/ALX)、ChemR23 及 G 蛋白偶联受体(GPR18/23),主动诱导炎症消退并重建组织稳态[16]。Klatte-Schulz 团队[17]通过对比不同病损程度患者的滑囊组织发现,在肩袖完整的滑囊中,SPMs、STAT6 和糖皮质激素通路的抗炎途径靶标表达较低;而在中重度撕裂中,尽管 IFN- $\gamma$  和 NF- $\kappa$ B 等经典促炎通路表达未见显著爆发,但炎症消退机制可能已受损。Dakin SG [18]等人的研究进一步深化了这一认知,他们发现 FPR2 和 ChemR23 等关键消退受体在早期病变组织中的表达水平显著高于全层撕裂等晚期病变。这表明慢性肩袖损伤可能并非单纯的“持续性炎症”,而是伴随着“炎症消退失败”的病理过程。随着病程延长,滑囊组织对 SPMs 的敏感性可能下降,导致炎症无法自然终结。尽管目前 SPMs 随病程演变的具体分子机制尚未明确,但上述发现为临床转化提供了新思路:在术中通过滑囊局部递送外源性 SPMs 或其类似物以重启内源性消退程序,可能成为调控术后微环境、预防再撕裂的新策略。

### 3. 肩峰下滑囊内的细胞因子在肩袖肌腱愈合中的作用

SAB 作为一个具有高度生物活性的微环境,能够分泌多种修复细胞因子。特别是在肩袖疾病愈合中的病理生理过程中扮演关键角色。有研究发现,经体外组织培养的 SAB 上清液富含机械应力调控的生长因子。这些因子可能直接干预肌腱的修复进程[19]。另有一项系统综述总结了肩袖疾病患者滑囊组织的组织学变化,识别出包括 ECM 酶、细胞因子以及神经信号分子在内的多种生物标志物[20]。同时 TGF- $\beta$ 、骨形态发生蛋白(BMP)-2,7、成纤维细胞生长因子(bFGF/FGF-2)和 VEGF 等生长因子均表现出表达上调。

作为 TGF- $\beta$  超家族的关键成员,BMP 和 TGF- $\beta$  在炎症调节和细胞增殖中发挥核心作用,它们在 SAB 中的高表达提示其与肩袖疾病后损伤修复有关。BMP 可通过诱导成骨细胞和软骨细胞分化发挥生物学作用。在肩袖疾病患者中,它能促进腱骨界面的再生和修复。在信号转导机制上,BMP-2 与 II 型受体结合,激活经典的 Smad1/5/8 下游通路。同时,转录因子 Runx2 作为关键介质,可以促进 Smad 蛋白与成骨细胞特异性顺式作用元件 2 (OSE2)结合,协同调控骨钙蛋白成骨细胞胶原蛋白的表达[21]。另外,BMP-2 可

通过非经典的 p38-MAPK 途径, 激活由 SOX9 介导的 II 型胶原蛋白合成。相关研究表明[22] [23], 外源性补充 BMP-7 和 rhBMP-12 能显著增强细胞的合成代谢与分化能力, 进一步证实了其在肩袖疾病愈合中的治疗潜力。TGF- $\beta$  作为一种多功能蛋白, 它可以促进参与 ECM 合成、炎症和损伤修复的纤维细胞合成胶原蛋白、弹性蛋白和纤维纤联素。另外它还可以通过 Smad 和 p38-MAPK 途径在 Runx2 处汇聚调控骨生成基因转录, 进而促进祖细胞的增殖和分化[24]。虽然 BMP 和 TGF- $\beta$  有促进细胞增殖这一共同点, 但学术界对其过度表达的后果存在争议。有证据显示, SAB 中高活性的 BMP-2/4 和 BMP-7 过度表达, 可能诱导异位骨化或软骨化, 导致肩袖病变进一步进展。针对这一矛盾, Minkwitz 等人在一项比较研究中指出, 滑囊中确有 BMPs 存在, 但其在病理与健康样本间的表达水平无统计学差异, 且未观察到对肌腱撕裂预后的负面影响。这一发现提示我们, 细胞因子的修复效能可能取决于其浓度或表达阈值与微环境的动态平衡。

血管内皮生长因子(VEGF)是调控组织修复中血管生成的关键驱动因子。SAB 中 VEGF 的高表达为受损肌腱提供了必要的血管化支持, 从而改善局部微循环并促进愈合[25]。从机制上讲, VEGF-A 在血管生成调控中发挥主导作用, VEGF 受体(VEGFR)-2 作为主要受体, 其激活促进血管生成和血管通透性[26]。VEGF 与 VEGFR-2 结合后诱导受体二聚化, 激活胞内 PLC $\gamma$ , 进而启动 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路, 即经典的 MAPK 通路[27]。与此同时, p38 非经典 MAPK 级联反应与磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-Akt 途径同步激活, 与经典 MAPK 通路形成协同效应, 共同促进血管内皮细胞的存活、增殖和迁移。另有学者[28] 通过 Hippo 信号通路还证明了 YAP/TAZ 在 VEGF 血管生成中的关键作用。从机制上讲, VEGF 通过调节 SRC 家族激酶(SFKs)、Rho GTP 酶活性、肌动蛋白细胞骨架动力学以及大肿瘤抑制基因 1 (LATS1)活性, 激活 YAP/TAZ 的去磷酸化, 启动血管生成基因的转录。另外, BMP 家族是 VEGFR 信号通路的调控者, 尤其是 BMP-2 和 BMP-6。BMP-2 与 VEGF 产生协同效应, 而 BMP-6 则通过 TAZ-Hippo 信号通路引发 VEGF 介导的血管生成[29]。作为 SAB 中的修复性细胞因子之一, VEGF 积极参与肩袖疾病后的肌腱愈合。成纤维细胞生长因子(FGF), 特别是 FGF-2 在腱骨愈合、软骨修复、骨骼修复和神经再生中起着重要作用[30]。它能促进血管形成并刺激纤维细胞增生, 进而诱导纤维蛋白溶解酶原和胶原的合成来参与肌腱修复过程。另有研究发现[31], 含有 bFGF 的纤维蛋白血栓能促进细胞迁移和增殖并增加 VEGF 和胶原蛋白 I 在内的多种基因和蛋白质的表达, 有效提高腱骨界面的生物学活性并改善了腱骨间愈合的组织学表现[32]。FGF 合成 ECM 和胶原纤维的能力表明其在肩袖疾病腱修复和组织再生进程中有着重要作用。

以上研究揭示了 VEGF、FGF、TGF- $\beta$  以及 BMP 等细胞因子在肌腱愈合中的修复调控机制: VEGF 通过包括经典 MAPK 通路在内的多条信号通路来促进血管生成, 为组织修复提供代谢支持; FGF 通过上调 Scx 和 Tnmd 等关键标志物以促进细胞迁移和增殖, 发挥其在肌腱修复过程的作用; TGF- $\beta$  和 BMP 则可以通过 Smad 和 p38-MAPK 途径调控成骨细胞和软骨细胞分化与增殖实现肌腱修复。这些因子并非独立运作, 而是通过复杂的协同机制共同维持 SAB 的修复微环境, 同时也进一步强化了 SAB 在肩袖肌腱修复中的核心地位, 为开发肩袖损伤的细胞因子治疗策略提供了坚实的理论依据。

#### 4. 肩峰下滑囊内细胞的增殖与分化在肩袖肌腱愈合中的作用

关节镜技术已显著提升了肩袖损伤的微创治疗技术, 但术后腱骨界面的愈合质量仍不理想, 高复发率和再撕裂率依然是临床亟待解决的难题。间充质干细胞(MSCs)凭借其多向分化潜能、自我更新能力及免疫调节特性, 在造血、免疫学和再生医学领域具有广泛前景。在既往肩袖疾病治疗的研究中, MSCs 通常来源于骨髓、脂肪组织、肌腱和脐带血。通过将 MSCs 以肌腱内注射的方式在腱再生、疼痛下调和肩部功能改善方面取得了初步成功[33] [34]。近年的研究发现, SAB 似乎是促进肩袖疾病治疗中肌腱愈合的 MSCs 来源。Song 团队[35]于 2013 年率先从废弃 SAB 组织中提取 MSCs 并构建了细胞支架复合体,

在小鼠模型中首次证实人源 SAB-MSCs 具有体内成肌腱样组织分化能力, 这一特性随后在 SAB 衍生的小鼠细胞中也得到了复现[36]。Utsunomiya 等在组织培养过程中发现 SAB-MSCs 在生存率、分化能力、增殖率和集落形成能力上优于来自棘上肌腱和粘附的细胞, 同时 SAB 衍生细胞在软骨生成、成骨和脂肪生成的研究中也表现出良好结果, 提示其具有在肩袖修复术中应用的潜力[37]。随后, Song 团队[38]在另一项研究对其腱分化能力进行了进一步证实, 发现 BMP-12 处理的滑囊衍生 MSCs 在植入体内后, 能表达特异性腱细胞标志物并形成排列整齐的胶原纤维腱状组织。更有趣的是, 特定诱导下的 SAB-MSCs 可表现出神经元特异性标记物阳性, 暗示其在神经退行性疾病治疗中的潜在价值[39]。SAB-MSCs 的生物学特性表现出异质性, 这种特性主要受细胞来源部位及活性因素的影响。MSC 的来源会对其特性产生影响, 骨髓来源的间充质干细胞(BMSCs)在早期增殖和分化方面表现远不如 SAB 来源细胞。另外, 在 SA 内部, 不同解剖区域的细胞也表现出功能差异。研究发现[40], 肩袖肌腱区域来源的 SAB-MSCs 比附着于肌肉上的有更强的细胞集落形成能力及增殖活性。组织学观察显示, 肌腱区 SAB 主要表现为纤维化增生, 而肌肉区则伴随脂肪浸润, 这种解剖位置特异性的增殖潜力差异可能源于局部微环境对常驻 MSC 的驯化作用[41]。此外, 一些学者对影响 SAB 衍生 MSCs 活性的因素进行了研究。Muench LN [42]等人通过采集因不同疾病接受了关节镜肩袖修复手术患者的肩峰下滑囊发现, 无论患者人口统计学、肩袖撕裂特征和盂肱关节变性的严重程度如何, 滑囊始终表现出高细胞增殖潜力。这一发现在一定程度上与 Morikawa [43]等人后来的研究一致。他们这一发现一定程度减轻了大面积和退化肩袖撕裂的肩峰下滑囊在用于生物增强时可能失去细胞增殖潜力的担忧。然而, 在随机对照组层面, 该研究显示撕裂大小与菌落形成潜力之间存在明显的负相关关系。Morikawa 等人将其归因于更高的细胞活性指标。另一项研究显示, 从再次翻修肩袖修复中获取的肌腱侧 SAB 的增殖能力明显低于储存修复的 SAB [38]。但其在骨生成、软骨生成和脂肪生成方面的干细胞特性依旧保留。总的来说, 无论患者经历了多少次手术, SAB 衍生的 MSCs 在促进肩袖组织愈合方面具有一定潜力, 这为其提供术后持续修复提供了实验依据(见表 1)。

这些实验研究表明 SAB-MSCs 具备强大的细胞增殖能力以及多种分化潜能, 是协助肩袖损伤修复的理想种子细胞。但目前 MSCs 在移植免疫排斥、致瘤以及诱导肿瘤耐药方面存在风险[44], 同时其移植浓度以及生物效应的标准制定上存在空缺[45], 因此未来对于 MSCs 在体内的长期归巢机制与安全性还需进一步探索, 以制定更优化的临床应用策略。

**Table 1.** Summary of the biological characteristics and repair potential of SAB-MSCs

**表 1.** SAB-MSCs 的生物学特性与修复潜力总结

研究方向	代表学者	核心发现与生物学特性	临床/生物学意义
结构化增强	宋娜	SAB-MSCs 在支架复合体中表现出成腱分化能力; BMP-12 可诱导其形成平行胶原纤维	证实了 SAB 作为组织工程种子细胞的可行性
细胞性能优势	Utsunomiya/ Morikawa	生存率、增殖率及集落形成能力优于肌腱源性细胞及骨髓间充质干细胞(BMSCs)	提示 SAB 是比传统来源更高效的 MSCs 获取途径
多向分化潜能	Utsunomiya	具备良好的成软骨、成骨、成脂能力, 以及跨胚层向神经元分化的特性	拓展了 SAB 在再生医学及神经退行性疾病中的应用前景
解剖位置异质性	Morikawa/Jo	肌腱区 SAB 的细胞增殖与集落形成能力强于肌肉区; 肌肉区 SAB 易发生脂肪浸润	提示临床术中应优先保留或采集肌腱侧滑囊组织
临床影响因素	Muench/ Morikawa	细胞增殖潜力受患者年龄、性别及撕裂严重程度影响较小	减轻了对高龄或严重撕裂患者 SAB 细胞活性的临床担忧
翻修手术表现	宋娜	翻修术中获取的 SAB 增殖能力虽有所下降, 但仍保留多向分化特性	支持了 SAB 在复杂或多次手术后的持续修复价值

## 5. SAB 来源外泌体、力学生物学及单细胞组学在肩袖愈合中的作用

### 5.1. SAB 来源外泌体的治疗潜力

外泌体(Exosomes)作为直径 30~150 nm 的纳米级囊泡,由细胞内吞体膜 budding 形成并释放到细胞外环境,可携带蛋白质、脂质、microRNA (miRNA)、mRNA 等生物活性分子,是细胞间信号传递的重要载体[46]。近年研究证实[46],SAB 组织及 SAB-MSCs 均可分泌外泌体,且这些外泌体在肩袖肌腱愈合中展现出显著的治疗潜力,成为继细胞因子、MSCs 之后 SAB 调控修复进程的另一核心媒介。

SAB 来源外泌体的修复作用主要体现在三个方面[47]:一是调控炎症微环境,其携带的抗炎 miRNA (如 miR-146a、miR-125b)可靶向抑制 NF- $\kappa$ B 通路活性,下调 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子表达,同时促进 IL-10、TGF- $\beta$  等抗炎因子分泌,加速炎症消退并推动巨噬细胞向 M2 型极化;二是促进细胞增殖与分化,外泌体中富含的生长因子相关蛋白(如 BMP-2、FGF-2)及 miRNA (如 miR-21、miR-135)可靶向结合肩袖肌腱细胞及 MSCs,激活 Smad、MAPK 等信号通路,促进肌腱细胞增殖及胶原合成,诱导 MSCs 向成腱细胞分化;三是促进血管生成,SAB 外泌体可通过递送 VEGF 相关 miRNA (如 miR-126)及蛋白,激活 VEGFR-2 通路,促进血管内皮细胞增殖、迁移,改善受损肌腱局部血供,为组织修复提供营养支持。

与 SAB-MSCs 相比,SAB 来源外泌体具有独特优势:体积小、穿透性强,可穿过组织屏障到达损伤部位;无细胞移植的免疫排斥、致癌风险;易储存、易制备,可标准化生产,更易实现临床转化。目前,SAB 外泌体的研究仍处于基础阶段,其具体作用机制、最优提取与递送方式、体内半衰期调控等问题尚需进一步探索,但已为肩袖损伤的无细胞治疗提供了新的思路与策略。

### 5.2. 力学生物学在调控 SAB 细胞功能中的作用

力学生物学(Mechanobiology)是研究机械力与细胞生物学行为之间相互作用的学科,肩关节的动态活动会产生持续的机械应力(如牵张力、压力、剪切力),这些机械信号可被 SAB 细胞感知并转化为生物化学信号,进而调控细胞增殖、分化、细胞因子分泌及信号通路激活,影响肩袖肌腱愈合进程。

SAB 细胞对机械应力的感知主要依赖于细胞表面的力学感受器(如整合素、钙粘蛋白、离子通道),其中整合素作为核心力学感受器,可结合细胞外基质(ECM)并将机械信号传递至细胞内,激活下游信号通路。研究表明[48],适度的牵张力可促进 SAB-MSCs 增殖及成腱分化,上调 Scx、Tnmd 等成腱标志物表达,同时促进 VEGF、FGF-2 等细胞因子分泌,增强修复能力;而过度机械应力(如反复过载、持续压迫)则会抑制 SAB 细胞增殖,诱导细胞凋亡,同时上调 MMP-13 等基质降解酶及 IL-6 等促炎因子表达,加重组织损伤,不利于肩袖愈合。

此外,机械应力还可调控 SAB 的炎症反应与外泌体分泌[49]:适度牵张力可抑制 NF- $\kappa$ B 通路激活,减少促炎因子释放,同时促进 SAB 外泌体分泌,增强其修复功能;而异常机械应力则会导致 SAB 炎症反应失衡,抑制外泌体中修复相关分子的表达。这一发现提示,临床中可通过调控肩关节术后康复训练的强度与频率,优化 SAB 细胞所处的力学微环境,促进其发挥修复作用,同时避免过度活动导致的二次损伤,为肩袖术后康复方案的制定提供了理论依据。

### 5.3. 单细胞组学技术对 SAB 细胞异质性的新启示

传统的批量测序技术难以捕捉 SAB 细胞群体中的异质性,而单细胞组学(包括单细胞转录组学、单细胞蛋白质组学)技术的发展,为解析 SAB 细胞的亚型分类、功能多样性及异质性机制提供了全新视角。通过单细胞转录组测序,研究者已发现[50] SAB 组织中存在多种细胞亚型,包括 MSCs 亚型、成纤维细胞亚型、免疫细胞亚型等,不同亚型细胞的基因表达谱存在显著差异,其功能也各有侧重。

在 SAB-MSCs 群体中, 通过单细胞测序识别出具有高成腱分化潜能的亚型(高表达 *Scx*、*Tnmd* 基因)和高免疫调节潜能的亚型(高表达 *IL-10*、*TGF- $\beta$*  基因), 这两种亚型在肩袖愈合中分别承担着促进组织再生和调控炎症微环境的作用; 在成纤维细胞群体中, 可分为增殖型成纤维细胞(高表达 *Ki67* 基因)和分泌型成纤维细胞(高表达胶原及细胞因子基因), 前者参与组织增殖修复, 后者负责 ECM 合成与修复信号传递。此外, 单细胞组学技术还揭示了 SAB 细胞异质性的调控机制, 发现 miRNA 调控网络、表观遗传修饰(如 DNA 甲基化、组蛋白修饰)及机械应力信号均参与 SAB 细胞亚型的分化与功能调控。

单细胞组学技术的应用, 不仅明确了 SAB 细胞的功能多样性, 还为精准调控 SAB 细胞功能提供了靶点: 通过靶向富集高修复潜能的 SAB 细胞亚型, 或调控其分化相关信号通路, 可进一步提升 SAB 在肩袖愈合中的修复效能。未来, 结合单细胞组学与多组学整合分析, 有望更全面地解析 SAB 的功能网络, 为肩袖损伤的个体化治疗提供精准靶点。

## 6. 肩袖愈合中 SAB 相关信号通路的相互作用

前文所述的 Smad、p38-MAPK、PI3K-Akt、Hippo 等信号通路, 并非独立发挥作用, 而是通过复杂的相互作用(Crosstalk)形成调控网络, 在时空上协同或拮抗, 共同调控 SAB 细胞功能及肩袖肌腱愈合进程。其中, *TGF- $\beta$* /*BMP* 信号通路与 VEGF 介导的血管生成信号通路的协同作用, 是优化腱骨愈合的核心调控机制, 同时各通路间的交叉调控也参与了炎症微环境、细胞增殖分化的精准调控。

### 6.1. *TGF- $\beta$* /*BMP* 信号通路与 VEGF 信号通路的协同调控

*TGF- $\beta$* /*BMP* 信号通路与 VEGF 信号通路在肩袖腱骨愈合中呈现时空协同作用, 二者相互促进、相互调控, 共同实现血管生成与组织再生的动态平衡。在损伤早期, *TGF- $\beta$*  通过激活 Smad2/3 通路, 促进 SAB 细胞分泌 VEGF, 同时上调 VEGFR-2 的表达, 增强 VEGF 信号通路的活性, 加速局部血管生成, 为损伤部位提供营养与免疫细胞, 启动炎症清理与组织修复; 而 VEGF 则可通过激活 PI3K-Akt 通路, 反馈促进 *TGF- $\beta$*  的分泌与 Smad 通路的激活, 同时抑制 MMPs 的表达, 减少 ECM 降解, 为肌腱再生提供稳定的微环境[51]。

在损伤后期(腱骨整合阶段), BMP-2 通过激活 Smad1/5/8 通路, 诱导 SAB-MSCs 向成骨细胞、软骨细胞分化, 促进腱骨界面的骨化与整合; 同时, BMP-2 可通过激活 p38-MAPK 通路, 上调 VEGF 的表达, 维持血管生成的持续性, 避免腱骨界面因血供不足导致的愈合延迟。此外, BMP-6 可通过调控 Hippo 信号通路中的 YAP/TAZ 分子, 增强 VEGF 介导的血管生成, 同时促进成骨基因的表达, 实现血管生成与骨再生的协同推进。反之, 当 VEGF 信号通路过度激活时, 会通过 PI3K-Akt 通路抑制 Smad1/5/8 通路的活性, 减少 BMP-2 的表达, 避免过度血管生成导致的腱骨界面异位钙化, 维持修复过程的平衡[51]。

### 6.2. 其他信号通路的交叉调控网络

除 *TGF- $\beta$* /*BMP* 与 VEGF 信号通路的协同作用外, p38-MAPK、PI3K-Akt、Hippo 等通路也存在广泛的交叉调控, 共同参与 SAB 细胞功能的调控。p38-MAPK 通路作为重要的应激反应通路, 可被机械应力、炎症因子等激活, 通过磷酸化 Smad 分子, 调控 *TGF- $\beta$* /*BMP* 信号通路的活性, 影响 SAB-MSCs 的分化; 可激活 NF- $\kappa$ B 通路, 调控 SAB 的炎症反应, 同时促进 VEGF、FGF-2 等细胞因子的分泌, 协同促进血管生成与组织修复[52]。

PI3K-Akt 通路与 Hippo 通路存在密切的相互调控: PI3K-Akt 通路可通过磷酸化 LATS1/2 分子, 抑制 Hippo 通路的活性, 促进 YAP/TAZ 进入细胞核, 启动成腱、成骨相关基因的转录, 同时促进 VEGF 的表

达, 增强血管生成; 而 Hippo 通路可通过 YAP/TAZ 分子与 Smad 分子的相互作用, 调控 TGF- $\beta$ /BMP 信号通路的活性, 影响 SAB 细胞的增殖与分化。此外, PI3K-Akt 通路还可通过抑制 p38-MAPK 通路的过度激活, 避免炎症反应失衡, 维持 SAB 修复微环境的稳定[53]。

各信号通路的相互作用具有时空特异性: 在损伤早期, PI3K-Akt、p38-MAPK 通路优先激活, 侧重于炎症调控与血管生成启动; 在损伤中期, TGF- $\beta$ /BMP、Hippo 通路主导, 侧重于细胞增殖与成腱分化; 在损伤后期, 各通路协同作用, 侧重于腱骨界面整合与组织重塑。这种时空特异性的调控网络, 确保了肩袖愈合过程的有序进行, 而通路间的调控失衡(如 Smad 通路的过度激活导致的异位钙化、VEGF 通路不足导致的血供障碍)则会导致愈合质量下降, 甚至出现再撕裂。深入解析这些信号通路的相互作用机制, 可为开发靶向调控药物、优化治疗策略提供新的理论靶点, 进一步提升肩袖愈合质量。

## 7. 肩峰下滑囊在肩袖肌腱修复手术中的应用

鉴于 SAB 在基础实验中促进肌腱修复取得初步成功, 部分学者通过手术技术改良与组织工程理念相结合, 将 SAB 创新地应用于临床肩袖损伤生物增强修复手术中。早期的临床创新主要集中于利用 SAB 丰富的血管供应来改善足印区的微环境。Freislederer 等人[53]提出了一种滑囊增强缝合策略, 利用双排缝合技术, 在修复肩袖撕裂时将外侧滑囊缝合于足印区, 利用血管化良好的滑囊为肩袖损伤提供必要的血供支持。在此基础上, Bhatia 等人[54]引入了一种保留血管的 SAB 肌腱缝合技术。考虑到外侧囊壁相对薄弱, 他们选择性地缝合滑囊后部及后外侧, 构建一个带有血管滑囊被的腱-滑囊单元, 以覆盖更大的肌腱愈合区域。基于这一改良技术, 该团队联合应用长头肱二头肌腱与带血管蒂滑囊组织构建复合移植, 这种双重增强创新术式有效解决了大面积慢性肩袖撕裂患者的肌腱回缩与萎缩难题[55]; 随着对 SAB 内源性干细胞特性的进一步挖掘, 另有一些学者开始研究如何高效提取并利用 SAB 来源修复性细胞。Morikawa 等人[55]研究发现, 相较于完整组织, 通过机械切碎技术处理的 SAB 样本能释放出更大数量的 MSC, 且保留了关键的干细胞表面标记物。这为术中即时细胞疗法提供了理论依据。基于此, Pancholi 等人[56]开发了关节镜下滑囊组织采集-再植技术, 与既往通过缝合构建滑囊-肌腱单元不同, 该技术将滑囊切除手术中收获的滑囊组织在体外微粒化处理后重新注入修复侧。在提升细胞募集效率和提高细胞产量的同时简化了手术操作流程。类似的, Luca Dei 等人[57]也报道了机械采集并回植肱二头肌长头处 MSC 源组织这种生物增强技术, 尽管来源不同, 但其核心逻辑均在于利用自体组织的再生潜能辅助腱骨愈合。另外, 近期一项回顾性队列研究发现, 将搅拌后的 SAB 重新植入肌腱侧进行生物增强, 对患者的肩袖修复无临床相关负面影响[58]。但目前关于上述 SAB 再植入方法的有效性和改善患者预后的确切证据较少, 限制了该技术在临床转化中的应用。

为进一步提升修复疗效, 部分学者将 SAB 与生物制剂联合应用。Muench LN 等人[59]利用“巨型血栓”生物支架, 结合浓缩骨髓抽吸液(cBMA)、PRP 和肩峰下滑囊组织的稳定凝结对既往接受过肩袖修复患者进行辅助治疗。术后 1 年的随访数据显示患者临床获益率高达 93.8%, 但考虑到 cBMA 和 PRP 本身具有确切的修复活性, 使得该研究设计难以剥离 SAB 在其中的独立贡献。随后他们改进方案, 提出一种结合自身 SAB 组织、cBMA、PRP、贫血小板血浆和牛血栓素的关节镜生物增强新方法[60], 但该方案与 SAB 的临床效应尚未进一步研究(见表 2)。

以上研究证实了 SAB 在肩袖修复中的应用已从基础研究逐步拓展至临床技术创新与辅助治疗, 也凸显了其在促进组织再生及优化手术策略中的作用。但它们还存在不足之处。多数研究仅停留在手术可行性描述阶段, 缺乏长久的临床疗效观察; 一些治疗方式缺乏与现行治疗措施的对比, 无法证实肩峰下滑囊在人的肩袖损伤修复中的具体生物学效应。因此, 现有研究仍需在技术标准化、疗效验证及机制解析方面进一步深化, 以推动其在临床治疗中的广泛应用。

**Table 2.** Summary of the clinical applications of SAB in rotator cuff injury repair with bio-enhancement strategies  
**表 2.** SAB 在肩袖损伤修复中的临床应用与生物增强策略总结

技术分类	代表学者	具体技术方法	核心优势与生物学效应	局限性
结构化增强	Freislederer/ Bhatia	双排缝合/保留血管技术, 构建“腱-滑囊单元”	提供血供与物理覆盖, 促进血管化愈合	临床预后证据尚不充分
复合移植术	Bhatia	LHBT (肱二头肌长头腱)联合带血管蒂滑囊	解决大面积慢性撕裂中的肌腱回缩与萎缩	手术操作复杂度较高
细胞级增强	Morikawa/ Pancholi	机械切碎 SAB 组织, 提取/再植入 MSC 源细胞	显著提升 MSC 募集效率与细胞产量	缺乏长期大样本随访
生物增强支架	Muench	“巨型血栓支架”: SAB、cBMA、PRP 与凝血酶复合物	协同多种生长因子, 术后功能获益率达 93.8%	SAB 独立疗效需排除干扰因素
联合改良方案	Muench	自体 SAB、cBMA、PRP、PPP 及牛血栓素联合	优化生物力学环境与生长因子浓度	临床效应有待进一步研究

## 8. 总结与展望

本文从炎症调节、修复细胞因子、MSC 特性、临床手术应用, 以及 SAB 来源外泌体、力学生物学、单细胞组学及信号通路相互作用等角度, 系统阐述了肩峰下滑囊(SAB)在肩袖肌腱修复中的多种调控机制。滑囊组织通过动态表达促炎或抗炎介质, 在一定程度上让肌腱撕裂在愈合过程中经历更合适的炎症和修复阶段; SAB 分泌的多种细胞因子及衍生的 MSCs, 为组织再生提供了核心动力; SAB 来源外泌体作为无细胞治疗的新载体, 展现出良好的临床转化潜力; 力学生物学通过调控 SAB 细胞功能, 为术后康复方案的优化提供了理论依据; 单细胞组学技术则揭示了 SAB 细胞的异质性与功能多样性, 为精准治疗提供了新靶点; 而各信号通路间的复杂相互作用, 构成了 SAB 调控肩袖愈合的分子网络。

目前, SAB 在肩袖愈合中的研究仍存在诸多不足: 一是 SAB 来源外泌体的作用机制、递送方式及临床应用仍需进一步探索; 二是力学生物学对 SAB 细胞功能调控的具体分子机制尚未完全明确, 术后力学干预的标准化方案尚未建立; 三是单细胞组学技术的应用仍处于初步阶段, 基于细胞亚型的精准治疗策略尚未形成; 四是各信号通路相互作用的时空特异性调控机制仍需深入解析, 靶向通路调控的药物开发滞后。

未来, 需通过多组学整合(单细胞组学、转录组学、蛋白质组学)、生物材料创新(外泌体递送载体、力学响应性支架), 深入解析 SAB 的功能网络及信号通路调控机制; 同时, 开展大样本、长期随访的临床研究, 验证 SAB 相关生物增强策略的有效性, 建立标准化的手术及康复方案。此外, 结合基因编辑、细胞治疗等新技术, 优化 SAB 细胞及外泌体的修复效能, 推动肩袖损伤治疗从“结构重建”向“微环境重塑”“精准修复”范式转变, 为临床治疗提供更高效、更安全的新策略。

## 参考文献

- [1] Zhang, X., Wang, D., Wang, Z., Ling, S.K., Yung, P.S., Tuan, R.S., *et al.* (2022) Clinical Perspectives for Repairing Rotator Cuff Injuries with Multi-Tissue Regenerative Approaches. *Journal of Orthopaedic Translation*, **36**, 91-108. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.06.004>
- [2] Oliva, F., Piccirilli, E., Bossa, M., Giai Via, A., Colombo, A., Chillemi, C., *et al.* (2016) I.S.MU.L.T-Rotator Cuff Tears Guidelines. *Muscle Ligaments and Tendons Journal*, **5**, 227-263.
- [3] Kennedy, M.S., Nicholson, H.D. and Woodley, S.J. (2022) The Morphology of the Subacromial and Related Shoulder Bursae. An Anatomical and Histological Study. *Journal of Anatomy*, **240**, 941-958. <https://doi.org/10.1111/joa.13603>
- [4] 任树军, 杨阳, 刘俊桐, 等. 超声引导下针刀结合臭氧治疗肩峰下滑囊炎 40 例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(6): 71-73.

- [5] 单帅, 姚小强, 郑先丽, 等. 肩峰下滑囊在肩袖损伤中的作用研究进展[J]. 甘肃医药, 2023, 42(4): 304-306.
- [6] Ishii, H., Brunet, J.A., Welsh, R.P. and Uthhoff, H.K. (1997) "Bursal Reactions" in Rotator Cuff Tearing, the Impingement Syndrome, and Calcifying Tendinitis. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, **6**, 131-136. [https://doi.org/10.1016/s1058-2746\(97\)90033-1](https://doi.org/10.1016/s1058-2746(97)90033-1)
- [7] Chillemi, C., Petrozza, V., Franceschini, V., Garro, L., Pacchiarotti, A., Porta, N., et al. (2016) The Role of Tendon and Subacromial Bursa in Rotator Cuff Tear Pain: A Clinical and Histopathological Study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **24**, 3779-3786. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3650-4>
- [8] Pöldoja, E., Rahu, M., Kask, K., Weyers, I. and Kolts, I. (2017) Blood Supply of the Subacromial Bursa and Rotator Cuff Tendons on the Bursal Side. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **25**, 2041-2046. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4379-4>
- [9] Minkwitz, S., Thiele, K., Schmock, A., Bormann, N., Nguyen, T.H., Moroder, P., et al. (2021) Histological and Molecular Features of the Subacromial Bursa of Rotator Cuff Tears Compared to Non-Tendon Defects: A Pilot Study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **22**, Article No. 877. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04752-1>
- [10] Millar, N.L., Wei, A.Q., Molloy, T.J., Bonar, F. and Murrell, G.A.C. (2009) Cytokines and Apoptosis in Supraspinatus Tendinopathy. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, **91**, 417-424. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.91b3.21652>
- [11] Tamburini, L.M., Levy, B.J., McCarthy, M.B., Kriscenski, D.E., Cote, M.P., Applonie, R., et al. (2021) The Interaction between Human Rotator Cuff Tendon and Subacromial Bursal Tissue in Co-Culture. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, **30**, 1494-1502. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2020.09.025>
- [12] Mimpfen, J.Y., Snelling, S.J.B., Carr, A.J. and Dakin, S.G. (2021) Interleukin-17 Cytokines and Receptors: Potential Amplifiers of Tendon Inflammation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **9**, Article ID: 795830. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.795830>
- [13] Marshall, B.P., Ashinsky, B.G., Ferrer, X.E., Kunes, J.A., Innis, A.C., Luzzi, A.J., et al. (2024) The Subacromial Bursa Modulates Tendon Healing after Rotator Cuff Injury in Rats. *Science Translational Medicine*, **16**, eadd8273. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.add8273>
- [14] Miura, Y., Endo, K. and Sekiya, I. (2024) Histological and Biochemical Changes in a Rat Rotator Cuff Tear Model with or without the Subacromial Bursa. *Tissue and Cell*, **88**, Article 102370. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102370>
- [15] Millar, N.L., Murrell, G.A.C. and McInnes, I.B. (2017) Inflammatory Mechanisms in Tendinopathy—Towards Translation. *Nature Reviews Rheumatology*, **13**, 110-122. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.213>
- [16] Serhan, C.N. (2014) Pro-Resolving Lipid Mediators Are Leads for Resolution Physiology. *Nature*, **510**, 92-101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
- [17] Klatte-Schulz, F., Bormann, N., Bonell, A., Al-Michref, J., Nguyen, H.L., Klöckner, P., et al. (2023) Pro-Resolving Mediators in Rotator Cuff Disease: How Is the Bursa Involved? *Cells*, **13**, Article 17. <https://doi.org/10.3390/cells13010017>
- [18] Dakin, S.G., Martinez, F.O., Yapp, C., Wells, G., Oppermann, U., Dean, B.J.F., et al. (2015) Inflammation Activation and Resolution in Human Tendon Disease. *Science Translational Medicine*, **7**, 311ra173. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac4269>
- [19] Klatte-Schulz, F., Thiele, K., Scheibel, M., Duda, G.N. and Wildemann, B. (2022) Subacromial Bursa: A Neglected Tissue Is Gaining More and More Attention in Clinical and Experimental Research. *Cells*, **11**, 663. <https://doi.org/10.3390/cells11040663>
- [20] HajAssaad, A., Willacy, R. and Wilson, R. (2020) A Systematic Review of the Histological and Molecular Changes in the Sub-Acromial Bursa in Rotator Cuff Disease. *Journal of Surgical Orthopaedic Advances*, **29**, 1-4. <https://doi.org/10.3113/jsoa.2020.0001>
- [21] Lafont, J.E., Poujade, F., Padeloup, M., Neyret, P. and Mallein-Gerin, F. (2016) Hypoxia Potentiates the BMP-2 Driven COL2A1 Stimulation in Human Articular Chondrocytes via P38 MAPK. *Osteoarthritis and Cartilage*, **24**, 856-867. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.11.017>
- [22] Greiner, S., Ide, J., Van Noort, A., Mochizuki, Y., Ochi, H., Marraffino, S., et al. (2015) Local Rhbmp-12 on an Absorbable Collagen Sponge as an Adjuvant Therapy for Rotator Cuff Repair—A Phase I, Randomized, Standard of Care Control, Multicenter Study. *The American Journal of Sports Medicine*, **43**, 1994-2004. <https://doi.org/10.1177/0363546515584756>
- [23] Kabuto, Y., Morihara, T., Sukenari, T., Kida, Y., Oda, R., Arai, Y., et al. (2015) Stimulation of Rotator Cuff Repair by Sustained Release of Bone Morphogenetic Protein-7 Using a Gelatin Hydrogel Sheet. *Tissue Engineering Part A*, **21**, 2025-2033. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0541>
- [24] Chen, G., Deng, C. and Li, Y. (2012) TGF- $\beta$  and BMP Signaling in Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *International Journal of Biological Sciences*, **8**, 272-288. <https://doi.org/10.7150/ijbs.2929>

- [25] Özdemir, E., Karagüven, D., Turhan, E. and Huri, G. (2021) Biological Augmentation Strategies in Rotator Cuff Repair. *Medicinski Glasnik*, **18**, 186-191. <https://doi.org/10.17392/1305-21>
- [26] Apte, R.S., Chen, D.S. and Ferrara, N. (2019) VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, **176**, 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- [27] Karaman, S., Leppänen, V. and Alitalo, K. (2018) Vascular Endothelial Growth Factor Signaling in Development and Disease. *Development*, **145**, dev151019. <https://doi.org/10.1242/dev.151019>
- [28] Wang, X., Freire Valls, A., Schermann, G., Shen, Y., Moya, I.M., Castro, L., *et al.* (2017) YAP/TAZ Orchestrate VEGF Signaling during Developmental Angiogenesis. *Developmental Cell*, **42**, 462-478.e7. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.08.002>
- [29] Pulkkinen, H.H., Kiema, M., Lappalainen, J.P., Toropainen, A., Beter, M., Tirronen, A., *et al.* (2021) BMP6/TAZ-Hippo Signaling Modulates Angiogenesis and Endothelial Cell Response to VEGF. *Angiogenesis*, **24**, 129-144. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09748-4>
- [30] Zhang, J., Liu, Z., Li, Y., You, Q., Yang, J., Jin, Y., *et al.* (2020) FGF2: A Key Regulator Augmenting Tendon-to-Bone Healing and Cartilage Repair. *Regenerative Medicine*, **15**, 2129-2142. <https://doi.org/10.2217/rme-2019-0080>
- [31] Tokunaga, T., Shukunami, C., Okamoto, N., Taniwaki, T., Oka, K., Sakamoto, H., *et al.* (2015) FGF-2 Stimulates the Growth of Tenogenic Progenitor Cells to Facilitate the Generation of *tenomodulin*-Positive Tenocytes in a Rat Rotator Cuff Healing Model. *The American Journal of Sports Medicine*, **43**, 2411-2422. <https://doi.org/10.1177/0363546515597488>
- [32] Zhang, C., Li, Q., Deng, S., Fu, W., Tang, X., Chen, G., *et al.* (2016) bFGF- and Capp-Loaded Fibrin Clots Enhance the Bioactivity of the Tendon-Bone Interface to Augment Healing. *The American Journal of Sports Medicine*, **44**, 1972-1982. <https://doi.org/10.1177/0363546516637603>
- [33] Jo, C.H., Chai, J.W., Jeong, E.C., Oh, S., Kim, P.S., Yoon, J.Y., *et al.* (2018) Intratendinous Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Rotator Cuff Disease: A First-in-Human Trial. *Stem Cells*, **36**, 1441-1450. <https://doi.org/10.1002/stem.2855>
- [34] Jo, C.H., Chai, J.W., Jeong, E.C., Oh, S. and Yoon, K.S. (2020) Intratendinous Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Rotator Cuff Disease: A 2-Year Follow-Up Study. *Arthroscopy*, **36**, 971-980. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.11.120>
- [35] 宋娜. 肩峰下滑囊间充质干细胞多能性的探讨及 PEDF 蛋白在成骨分化过程中的作用[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [36] Kriscenski, D.E., Lebaschi, A., Tamburini, L.M., McCarthy, M.B.R., Cote, M.P., Kumbar, S.G., *et al.* (2022) Characterization of Murine Subacromial Bursal-Derived Cells. *Connective Tissue Research*, **63**, 287-297. <https://doi.org/10.1080/03008207.2021.1917556>
- [37] Utsunomiya, H., Uchida, S., Sekiya, I., Sakai, A., Moridera, K. and Nakamura, T. (2013) Isolation and Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells Derived from Shoulder Tissues Involved in Rotator Cuff Tears. *The American Journal of Sports Medicine*, **41**, 657-668. <https://doi.org/10.1177/0363546512473269>
- [38] Song, N., Armstrong, A.D., Li, F., Ouyang, H. and Niyibizi, C. (2014) Multipotent Mesenchymal Stem Cells from Human Subacromial Bursa: Potential for Cell Based Tendon Tissue Engineering. *Tissue Engineering Part A*, **20**, 239-249. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2013.0197>
- [39] Aydın, A., Duruksu, G., Erman, G., Subaşı, C., Aksoy, A., Ünal, Z.S., *et al.* (2014) Neurogenic Differentiation Capacity of Subacromial Bursal Tissue—Derived Stem Cells. *Journal of Orthopaedic Research*, **32**, 151-158. <https://doi.org/10.1002/jor.22484>
- [40] Morikawa, D., Johnson, J.D., Kia, C., McCarthy, M.B.R., Macken, C., Bellas, N., *et al.* (2019) Examining the Potency of Subacromial Bursal Cells as a Potential Augmentation for Rotator Cuff Healing: An *in Vitro* Study. *Arthroscopy*, **35**, 2978-2988. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.05.024>
- [41] Baldino, J.B., Muench, L.N., Kia, C., Johnson, J., Morikawa, D., Tamburini, L., *et al.* (2020) Intraoperative and *in Vitro* Classification of Subacromial Bursal Tissue. *Arthroscopy*, **36**, 2057-2068. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.03.039>
- [42] Muench, L.N., Baldino, J.B., Berthold, D.P., Kia, C., Lebaschi, A., Cote, M.P., *et al.* (2020) Subacromial Bursa-Derived Cells Demonstrate High Proliferation Potential Regardless of Patient Demographics and Rotator Cuff Tear Characteristics. *Arthroscopy*, **36**, 2794-2802. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2020.06.008>
- [43] Morikawa, D., Hawthorne, B.C., McCarthy, M.B.R., Bellas, N., Johnson, J.D., Trudeau, M.T., *et al.* (2021) Analysis of Patient Factors Affecting *In Vitro* Characteristics of Subacromial Bursal Connective Tissue Progenitor Cells during Rotator Cuff Repair. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 4006. <https://doi.org/10.3390/jcm10174006>
- [44] Lu, V., Tennyson, M., Zhang, J. and Khan, W. (2021) Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Tendon and Ligament Repair—A Systematic Review of *in Vivo* Studies. *Cells*, **10**, Article 2553. <https://doi.org/10.3390/cells10102553>

- [45] Sun, H., Pratt, R.E., Hodgkinson, C.P. and Dzau, V.J. (2020) Sequential Paracrine Mechanisms Are Necessary for the Therapeutic Benefits of Stem Cell Therapy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **319**, C1141-C1150. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00516.2019>
- [46] Liu, C., Sui, H., Li, Z., Sun, Z., Li, C., Chen, G., et al. (2025) THBS1 in Macrophage-Derived Exosomes Exacerbates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Inducing Ferroptosis in Endothelial Cells. *Journal of Neuroinflammation*, **22**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03382-x>
- [47] 王凯, 李卓扬, 林向进. 外泌体在肩袖损伤修复中的作用[J]. 浙江实用医学, 2020, 25(3): 221-225.
- [48] 许洁, 吴鹏, 许纲, 等. 冲击波治疗调节 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路对大鼠肩袖损伤肌腱止点处异常骨重构及生物力学的影响[J]. 河北医药, 2025, 47(10): 1633-1637.
- [49] 张圣军, 宗同岩. 肱二头肌长头腱在巨大肩袖撕裂修复术中的应用研究进展[J]. 中国当代医药, 2026, 33(4): 187-190.
- [50] 付航, 王璐璐, 翟琳辉, 等. 基于质谱的单细胞蛋白质组学研究进展[J]. 质谱学报, 2026, 47(3): 313-330.
- [51] 徐红, 李勇, 荣锦. 血清 TGF- $\beta$ 1、PDGF、IGF-1 及 VEGF 表达水平与四肢骨缺损愈合的相关性研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2026, 18(3): 579-582.
- [52] 李义杰, 郑宁宁, 薛泽款, 等. MSCs 旁分泌 VEGF-C、TGF- $\beta$ 1 对 LEPCs 分化及成管的影响[J]. 兵团医学, 2025, 23(2): 1-6+121-123.
- [53] Freisleder, F., Dittrich, M. and Scheibel, M. (2019) Biological Augmentation with Subacromial Bursa in Arthroscopic Rotator Cuff Repair. *Arthroscopy Techniques*, **8**, e741-e747. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2019.03.010>
- [54] Bhatia, D.N. (2021) Arthroscopic Bursa-Augmented Rotator Cuff Repair: A Vasculature-Preserving Technique for Subacromial Bursal Harvest and Tendon Augmentation. *Arthroscopy Techniques*, **10**, e1203-e1209. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2021.01.013>
- [55] Morikawa, D., Muench, L.N., Baldino, J.B., Kia, C., Johnson, J., Otto, A., et al. (2020) Comparison of Preparation Techniques for Isolating Subacromial Bursa-Derived Cells as a Potential Augment for Rotator Cuff Repair. *Arthroscopy*, **36**, 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.07.024>
- [56] Pancholi, N. and Gregory, J.M. (2020) Biologic Augmentation of Arthroscopic Rotator Cuff Repair Using Minced Autologous Subacromial Bursa. *Arthroscopy Techniques*, **9**, e1519-e1524. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2020.06.013>
- [57] Dei Giudici, L. and Castricini, R. (2020) Local Autologous Stem Cells Application in Rotator Cuff Repairs: "LASCA" Technique. *Arthroscopy Techniques*, **9**, e1571-e1575. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2020.06.022>
- [58] Gregory, J.M., Ybarra, C., Liao, Z., Kumaravel, M., Patel, S. and Warth, R.J. (2023) Clinical Outcomes of Rotator Cuff Repair with Subacromial Bursa Reimplantation: A Retrospective Cohort Study. *JSES International*, **7**, 763-767. <https://doi.org/10.1016/j.jseint.2023.05.010>
- [59] Muench, L.N., Kia, C., Berthold, D.P., Uyeki, C., Otto, A., Cote, M.P., et al. (2020) Preliminary Clinical Outcomes Following Biologic Augmentation of Arthroscopic Rotator Cuff Repair Using Subacromial Bursa, Concentrated Bone Marrow Aspirate, and Platelet-Rich Plasma. *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*, **2**, e803-e813. <https://doi.org/10.1016/j.asmr.2020.07.019>
- [60] Muench, L.N., Uyeki, C.L., Mancini, M.R., Berthold, D.P., McCarthy, M.B. and Mazzocca, A.D. (2021) Arthroscopic Rotator Cuff Repair Augmented with Autologous Subacromial Bursa Tissue, Concentrated Bone Marrow Aspirate, Platelet-Rich Plasma, Platelet-Poor Plasma, and Bovine Thrombin. *Arthroscopy Techniques*, **10**, e2053-e2059. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2021.05.008>