

本文引用: 王彤, 吴逸南, 姜红菊. 生长分化因子 10 在血管平滑肌细胞转分化中的作用探讨[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(8): 791-798. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.08.010.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-08-0791-08

· 文献综述 ·

生长分化因子 10 在血管平滑肌细胞转分化中的作用探讨

王彤¹, 吴逸南², 姜红菊²

1. 山东中医药大学, 2. 山东中医药大学第二附属医院, 山东省济南市 250000

[摘要] 生长分化因子 10(GDF10)是转化生长因子 β /骨形态发生蛋白(TGF- β /BMP)家族的非典型成员,近年来被认为可能参与血管平滑肌细胞(VSMC)成骨样转分化和血管钙化。文章在 VSMC 成骨样转分化/血管钙化的主要信号网络框架下,梳理 GDF10 在骨、心血管系统及血管钙化中的体内外和临床证据,并结合 TGF- β /BMP 家族成员的受体 Smad 特征进行对比分析。现有研究提示,GDF10 在骨相关模型中整体呈抑制成骨趋势;而在血管钙化中,As 斑块单细胞研究将其与成骨样 VSMC 富集及斑块不稳定相关联,高磷/慢性肾病中膜钙化模型则显示重组 GDF10 可下调 Runx2、减轻钙化。综上,GDF10 在血管钙化中可能具有病理背景依赖的双向效应,本文据此提出环境依赖性调控假说,并初步讨论其作为标志物及干预靶点的潜在价值,仍需进一步机制和临床研究加以验证。

[关键词] 生长分化因子 10; 血管平滑肌细胞; 血管钙化; 成骨样转分化; TGF- β /BMP 信号; Runx2; 双向调控

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Exploring the role of growth differentiation factor 10 in vascular smooth muscle cell transdifferentiation

Wang Tong¹, Wu Yinan², Jiang Hongju²

1. Shandong University of Chinese Medicine, 2. The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250000, China

[ABSTRACT] Growth differentiation factor 10 (GDF10) is an atypical member of the transforming growth factor- β /bone morphogenetic protein (TGF- β /BMP) family, which has recently been proposed to participate in osteogenic-like transdifferentiation of vascular smooth muscle cell (VSMC) and vascular calcification. Within the primary signaling networks governing osteoblastic-like transdifferentiation of VSMC and vascular calcification, this article systematically summarizes *in vivo*, *in vitro*, and clinical evidence for GDF10's role in bone, cardiovascular system, and vascular calcification, and compares GDF10 with other TGF- β /BMP ligands according to their receptor Smad signaling profiles. Experimental studies indicate that GDF10 generally exhibits an inhibitory effect on osteogenesis in bone-related models. In vascular calcification, single-cell analysis of atherosclerotic plaques has linked GDF10 to the enrichment of osteogenic-like VSMC and plaque instability; By contrast, medial calcification models induced by hyperphosphatemia or chronic kidney disease (CKD) demonstrate that recombinant GDF10 downregulates Runx2 and alleviates calcification. In summary, GDF10 may exert context-dependent, bidirectional effects on vascular calcification. On this basis, this article proposes an environment-dependent regulatory hypothesis and preliminarily discusses its potential value as a biomarker and therapeutic target. Further mechanistic and clinical studies are still required for validation.

[KEY WORDS] growth differentiation factor 10; vascular smooth muscle cell; vascular calcification; osteogenic-like transdifferentiation; TGF- β /BMP signaling; Runx2; bidirectional regulation

血管钙化(vascular calcification, VC)是一种受多因素调控、类似成骨的主动性病理过程,常见于

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、糖尿病及慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)等代谢相关疾

[收稿日期] 2025-10-18

[修回日期] 2026-01-22

[基金项目] 山东省中医药科技面上项目(M20241904)

[作者简介] 王彤,硕士研究生,主要从事心血管疾病预防研究,E-mail:18134000670@163.com。通信作者吴逸南,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事心血管疾病预防研究,E-mail:wuyun_6@163.com。

病^[1]。根据发生部位不同,血管钙化分为内膜钙化和中膜钙化(medial arterial calcification, MAC)。MAC主要由血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)介导,在无明显脂质沉积情况下造成动脉组织顺应性降低、脉压升高,显著增加心力衰竭、脑卒中及外周血管事件风险^[2]。血管钙化的进展牵涉多种相互交织的病理机制,一旦形成,目前尚缺乏能够逆转其病变过程的有效干预手段。

生长分化因子10(growth differentiation factor 10, GDF10)作为转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族非经典成员,其在骨代谢、能量代谢及心血管重塑中的作用逐渐受到关注,但在血管钙化尤其是VSMC成骨样转分化中的功能仍存在争议。基于VSMC钙化信号与调控网络的认识,本文系统梳理了GDF10在不同组织与病理环境中的信号特征,并据此提出“病理背景依赖的双向调控”工作模型,并讨论其在血管钙化中的潜在机制、标志物价值及后续实验验证思路,为进一步研究提供可供检验和修正的假说框架。

1 VSMC钙化:主动性骨样重塑过程

生理状态下,收缩型VSMC主要维持血管张力和血流动力学稳态。多种病理刺激会触发细胞的去分化,向成骨样、软骨样或其他表型转变,上调核心结合因子Runx2及碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素、I型胶原等骨相关基因表达,并释放富含磷脂和蛋白质的基质囊泡,最终推动羟基磷灰石沉积和血管壁重塑^[1,3]。同时,基质Gla蛋白、骨桥蛋白和Fetuin-A等抗钙化因子表达或活性下降,打破促钙化因子与抗钙化因子之间的动态平衡,加速钙化进程^[4-5]。

既往研究表明,VSMC钙化的发生发展受多通路、多层次网络共同调控(图1)。TGF- β /骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)与WNT/ β -连环蛋白(WNT/ β -catenin)等经典信号通路通过调控Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)及其下游成骨程序直接驱动VSMC成骨样转分化^[6-7],同时丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)与核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)等应激/炎症相关通路与上

述信号轴交叉,共同参与调控^[8-10];表观遗传重塑、环境、细胞应激/自噬及胞间通信等层面的上游机制则通过改变VSMC的表型稳态和对上述信号的敏感性^[11-14],间接塑造促/抑钙化的输出模式。其中,TGF- β /BMP-Smad-Runx2通路构成调控VSMC成骨样表型的关键轴线^[15],而家族内部不同配体(如促钙化的BMP-2/4与在CKD相关中膜钙化中表现抑制作用的BMP-7)在功能上的显著异质性,提示相同信号家族成员可在不同病理背景下呈现截然不同的效应^[7,16-17]。

2 GDF10参与VSMC钙化角色?

2.1 GDF10信号特征

GDF10又称骨形态发生蛋白3b(bone morphogenetic protein-3b, BMP-3b),属于TGF- β /BMP超家族的非典型成员,在骨、脂肪、肝脏以及心血管、神经系统等多种组织中均有表达。现有研究显示,GDF10整体上通过TGF- β /BMP相关信号轴参与骨量维持、能量与脂质代谢及心肌/血管损伤后的结构与功能恢复,在多种疾病模型中多表现为抑制异常重塑和炎症、促进稳态恢复的内源性保护因子^[18-20]。

从受体与下游通路看,GDF10的信号特征与经典促成骨BMP存在差异。BMP-2/4等主要通过II型受体(BMPRII/ActRII A/B)与激活素受体样激酶3/6(activin receptor-like kinase 3/6, ALK3/6)等I型受体形成复合体,激活Smad1/5/8并上调成骨相关基因,驱动骨形成和成骨样分化^[21];而在成骨细胞及C2C12等模型中,GDF10更倾向于与Activin类受体(如ActRII A/ActRII B)及ALK4等I型受体配对,优先激活Smad2/3信号^[22]。而且有研究提示GDF10信号可与经典BMP-Smad1/5/8轴发生“串扰”,对BMP-2诱导的Smad1/5/8磷酸化及其下游成骨基因转录形成拮抗,并抑制BMP-2/4/6等诱导的成骨基因表达^[20,23]。

来自其他器官的研究进一步支持这种“受体组合依赖”的信号可塑性。在肝纤维化模型中,肝星状细胞分泌的GDF10通过BMPRII/ALK3-Smad1/5/8-Smad7轴抑制TGF- β -Smad2/3信号和限制纤维化^[24],而在中枢神经与糖尿病足溃疡模型中,GDF10又依赖TGF- β RI/II-Smad2/3通路促进轴突生长和血管生成^[18,25]。

当然TGF- β /BMP超家族内部已存在促/抑效

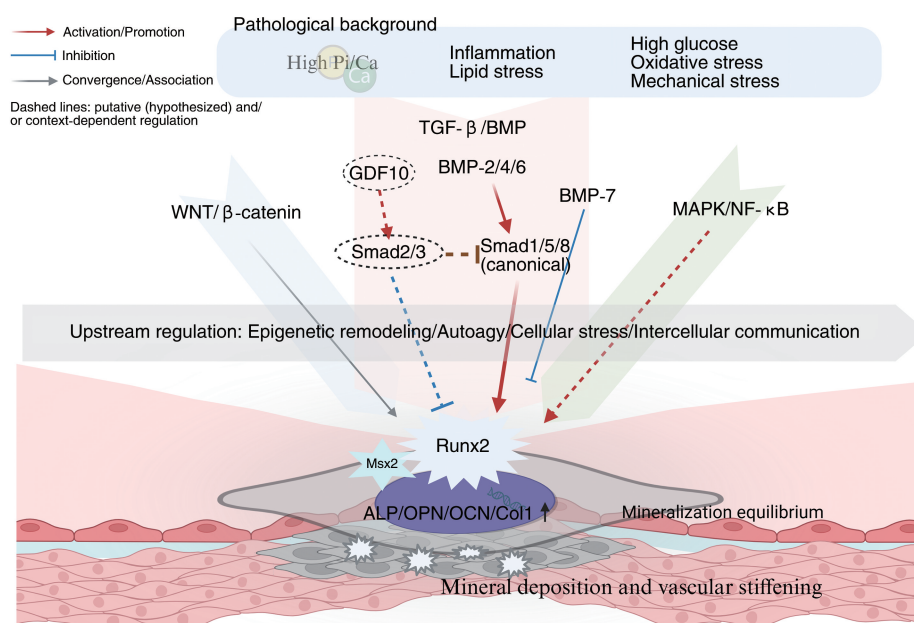


图 1. 血管钙化过程中驱动血管平滑肌细胞成骨样转分化的信号网络框架

病理背景(包括高磷酸盐/钙负荷、炎症/脂质应激、高血糖、氧化应激及机械应激)激活 VSMC 中的主要信号轴。TGF- β /BMP 通路(以 BMP-2/4/6 及经典 Smad1/5/8 为代表)、WNT/ β -catenin 信号通路及应激/炎症通路(MAPK 与 NF- κ B)共同作用于成骨转录开关 Runx2,从而促进成骨基因表达程序及钙化相关表型重塑。上游调控层表观遗传重塑、自噬/细胞应激及细胞间通信通过调节 VSMC 的表型稳定性与信号敏感性,间接塑造促钙化或抗钙化输出。箭头表示激活/传播;钝端线表示抑制;灰色箭头表示对 Runx2 的收敛作用,不涉及方向性推断;虚线表示假定的或依赖于上下文的调控关系。图由 BioRender.com 绘制。

Figure 1. Framework of signaling networks driving osteogenic-like transdifferentiation of vascular smooth muscle cells in vascular calcification

应并存的实例, BMP-2/4 能强烈促成骨和血管钙化^[7], 而 BMP-7 在 CKD 相关中膜钙化和肾纤维化模型中则表现出减轻钙化、抗纤维化的保护作用^[16]; GDF15 在心血管疾病中也呈现“既具保护作用又与不良预后相关”的复杂特征^[26]。

多种证据表明不同组织和病理状态, 不同受体谱作用方式及分工组合, GDF10 调控呈多样性。然而在 VSMC 中的具体受体复合体和信号组合仍缺乏直接鉴定, 后文基于此展开 GDF10 在 VSMC 中的作用推演。

2.2 GDF10 与成骨、VSMC 钙化的潜在联系

2.2.1 GDF10 与成骨

GDF10 与骨形成和矿化过程密切相关, 目前其在骨中的功能共识逐渐趋向于以抑制为主的调控作用(图 2)。早期研究报告显示, GDF10 在成骨诱导条件下与 ALP 等成骨标志物同步上调, 被视为参与成骨过程的一员^[27]。近年体外及动物实验进一步表明, 外源 GDF10 在成骨细胞和 C2C12 等模型中可抑制 BMP-2 诱导的 Smad1/5/8 磷酸化, 下调 Runx2、骨钙素(osteocalcin, OCN)、I 型胶原蛋白(collagen type I, Col I)等目标基因的表达, 降低 ALP 活性和基质矿化水平, 而 BMP-3b

基因缺失小鼠则出现小梁骨体积与骨密度增加, 总体呈负向调控骨形成的趋势。而且 BMP-2 可通过竞争 Smad4 抑制 GDF10 诱导的 Smad2/3 信号传导^[20,23]。根据其“偏向 Smad2/3、拮抗经典 BMP-Smad1/5/8”的信号特征, GDF10 在骨代谢中更接近一类限制骨量和异常成骨的“制动因子”, 这一以抑制性为主的成骨调控模式, 为理解 GDF10 在 VSMC 成骨样转分化及血管钙化中可能发挥保护性或环境依赖性调控作用提供参照。

2.2.2 GDF10 与 VSMC 钙化

与其在骨组织中整体呈抑制成骨倾向的作用模式不同(图 2), GDF10 在血管钙化中的功能研究有限, 目前暂有的两项关键研究报道了相矛盾的生物学效应(表 1), 提示 GDF10 作用模式仍存在较大不确定性和复杂性。

一方面, Brandt 等^[28]基于载脂蛋白 E 基因缺陷(ApoE^{-/-})小鼠高胆固醇饮食诱导的 As 模型及人颈动脉粥样斑块单细胞转录组分析发现, 在多种细胞成分参与的斑块环境下, 利用 Myh11 谱系追踪识别出一类来源于 VSMC 的成骨/软骨样细胞群, 其特征之一为 GDF10 高表达, 与 Runx2 和 ALP 等成骨标志物共表达, 主要分布于钙化斑块区域, 并在伴脑

缺血事件的不稳定斑块中比例显著升高。体外实验进一步提示,在高脂/炎症相关刺激下,GDF10上调与VSMC成骨样转分化密切相关。提示GDF10可能作为促钙化因子参与或标志VSMC成骨程序,推动血管钙化进展,并与不稳定/稳定斑块形成、冠心病事件的发生相关。然而,目前难以完全排除其他细胞类型对局部GDF10水平及钙化的间接影响。当前的描述性证据无法证明GDF10是“致病因子”还是反应性上调,也无法说明是否在其他病理背景(如CKD、高磷)下仍存在行为一致性。

另一方面,Platko等^[29]在高磷诱导的VSMC钙化模型、主动脉环离体培养以及维生素D₃(vitamin D₃,VitD₃)诱导的中膜钙化小鼠模型等三重实验验证下,得到几乎相反的结论。在体外高磷刺激下,外源重组GDF10(recombinant human GDF10,rhGDF10)可显著抑制VSMC羟基磷灰石沉积和ALP活性,下调Runx2、肌节同源盒基因2(muscle segment homeobox 2,Msx2)等成骨相关转录因子表达;GDF10敲除小鼠主动脉环在相同条件下表现出更重的钙盐沉积。在体内VitD₃诱导血管钙化模型中,rhGDF10给药能够减轻中膜钙化和血管僵硬。临床部分显示,在一项纳入18例非糖尿病CKD 3~5期非透析患者的小型横断面研究中,采用冠状动脉钙化(coronary artery calcium,CAC)评分(Agatston评分法)>200作为严重血管钙化标准,严重血管钙化组患者血清GDF10水平显著高于无明显钙化者,提

示其升高更能反映对血管钙化负荷和矿物代谢紊乱的代偿性保护应答。在机制层面,该研究通过应用TGF- β I型受体中和抗体/抑制剂及干预Smad3表达,证实GDF10的抗钙化效应依赖于TGF- β 受体-Smad3轴,从而抑制Runx2介导的成骨程序^[29]。在CKD/高磷相关血管钙化的情境下,GDF10因而被界定为一种负向调控因子,呈现“抗钙化”特征。然而,外源重组GDF10与内源性GDF10是否具备同等生物效应仍有待验证,其功能效应是否存在剂量依赖性,以及是否受给药方式、作用时长调控尚不明确;GDF10敲除后产生的表型缺陷或可被同家族成员(如BMP-3)代偿;临床样本中观察到的GDF10表达上调究竟属于致病驱动因素抑或机体保护性应答,目前尚无定论。

两项研究分别得到“促成骨样”和“抑制钙化”的结果,与其视作矛盾,不如理解为在病理背景和方法学上的显著异质性所致。As相关内膜斑块的炎症/脂质应激环境,与CKD/高磷相关中膜钙化的矿物代谢紊乱本质不同;同时,两项研究在动物品系、钙化诱导方式、细胞来源(人/鼠、血管床、传代)、GDF10干预剂量与时序以及终点指标(结构性钙沉积、分子标志物)方面亦存在差异。上述因素均可能影响观察到的效应方向与强度,提示有必要在更可比的实验框架内重新评估GDF10在VSMC及血管钙化中的真实作用。

表 1. GDF10 与 VSMC 钙化双向作用研究对比

Table 1. Comparative study of the bidirectional interaction between GDF10 and VSMC calcification

研究/方向	模型/方法	主要发现	机制/标志物	局限性
抗钙化 [Platko 等 (2024) ^[29]]	体外:小鼠/人 VSMC 高磷诱导($\pm$ rhGDF10); 离体:主动脉环离体培养; 体内:VitD ₃ 诱导中膜钙化; GDF10 敲除小鼠; 人体:CKD 患者血清 GDF10 与 CAC	rhGDF10 降低钙盐/羟基磷灰石沉积并下调 Runx2; GDF10 敲除小鼠钙化加剧; CKD 患者 GDF10 升高并与 CAC 程度相关	提示 TGF- β 样 Smad2/3 (Smad3) 参与,抑制 Runx2 成骨程序;并可拮抗 BMP-2 诱导的 p-Smad1/5/8 及成骨基因转录(如 ALP/OCN/Col1)	rhGDF10 剂量/途径与内源性调节是否等效; 临床升高含义:代偿性保护还是致病性参与; 敲除模型可能存在家族成员(如 BMP-3)代偿
促钙化 [Brandt 等 (2022) ^[28]]	单细胞 RNA-seq: ApoE ^{-/-} 主动脉(NCD vs. HCD); 人体:颈动脉斑块免疫染色/空间定位	GDF10 在钙化/成骨样区域及 VSMC 亚群中高表达,与 Runx2、ALP 共表达/共定位; GDF10 ⁺ VSMC 特征与 CAD 事件发生率相关	指向“促成骨网络伴随表达”表型(Runx2、ALP 表达, SPP1/OPN 等共表达); 缺乏直接功能学证据证明其驱动钙化	以相关性/描述性为主,难证因果; 是否为反应性上调不明; As(内膜)与 CKD/高磷(中膜)背景差异大,外推受限

注: $\pm$ rhGDF10:加入/不加入 rhGDF10;CAD:冠状动脉疾病(coronary artery disease);NCD:普通饲料(normal chow diet);HCD:高胆固醇/高脂饲料(high-cholesterol diet);SPP1/OPN:分泌型磷蛋白1/骨桥蛋白(secreted phosphoprotein 1/osteopontin)。

2.3 GDF10 在血管钙化中的环境依赖性双向调控假说

结合现有有限证据,我们尝试将 GDF10 在血管

钙化中的作用理解为一种随病理背景改变的调控过程(图 3),而非单纯的促钙化或抗钙化因子。

As 相关的内膜钙化和 CKD 相关的中膜钙化,

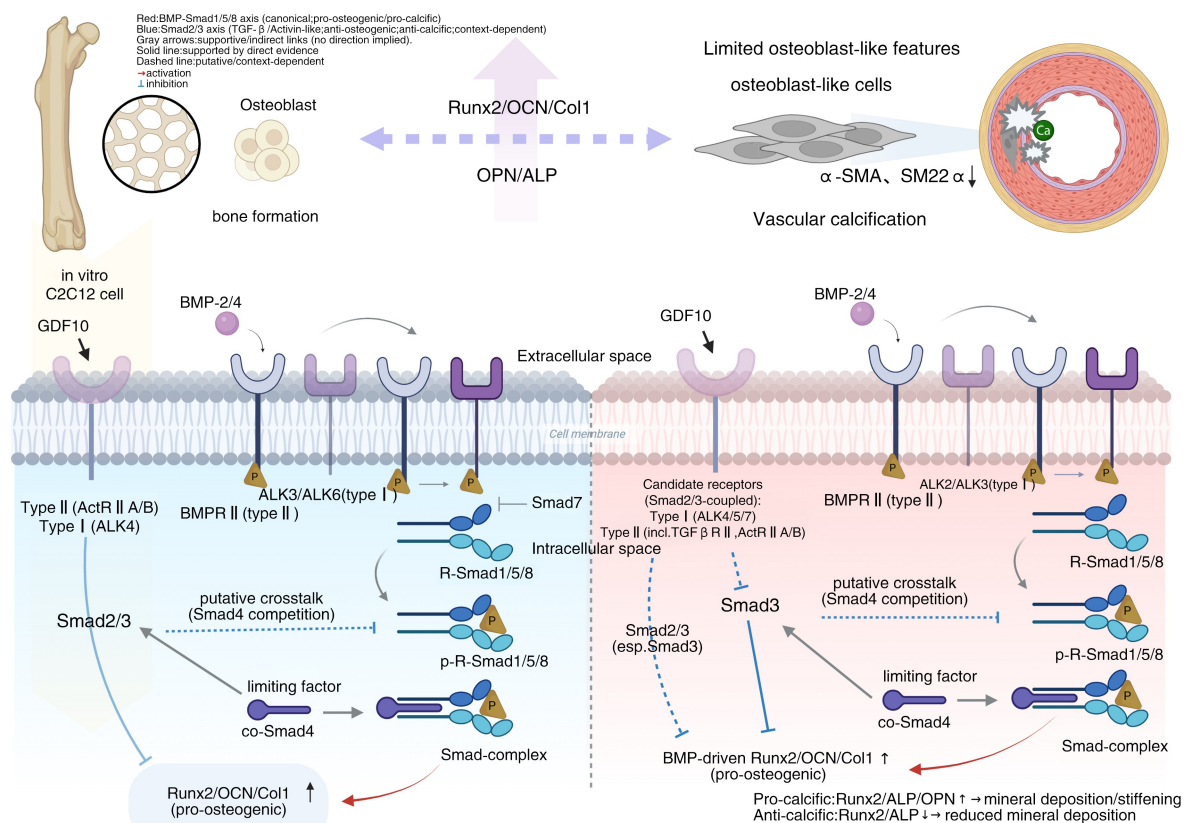


图 2. GDF10 与经典 BMP 信号轴的受体-Smad 偏向及潜在拮抗模式(骨形成和血管钙化)

注:经典 BMP(如 BMP-2/4/7)通常通过 Type I 受体 ALK2/ALK3(伴或不伴 ALK6)与 Type II 受体 BMPRII(伴或不伴 ActRII A/B)形成复合体,激活 p-R-Smad1/5/8-Smad4 入核,上调 Runx2/OCN/ColI 等成骨程序。GDF10(BMP-3b)在成骨相关模型中更偏向 ActRII A/B-ALK4-Smad2/3(尤其 Smad3),并可能通过 Smad4 竞争等机制对 BMP-Smad1/5/8 输出产生拮抗;在 VSMC 钙化情境中,其受体身份仍以“candidate receptors”标示。红色表示 BMP-Smad1/5/8 轴,蓝色表示 Smad2/3 轴;实线为证据支持,虚线为推测/情境依赖;“→”激活,“-”抑制。图由 BioRender.com 绘制。

Figure 2. Receptor-Smad preference of GDF10 versus canonical BMP signaling and its putative antagonism in osteogenesis and vascular calcification

提供了两种具有代表性的病理情境。在 As 斑块中,动脉壁长期暴露于高脂血症、糖代谢紊乱和慢性炎症等刺激,局部促成骨与炎症信号持续激活,钙化多呈点状微钙化并与斑块不稳定相关。相对而言,在 CKD 相关中膜钙化及高磷诱导模型中,病变以系统性高磷、高钙、尿毒素暴露为主要致病因素,是经典收缩型 VSMC 在矿物应激下向成骨样表型发生早期转分化,最终形成弥漫性中膜矿化并导致血管僵硬的病理过程。

综合骨、肝、神经等其他组织的研究可知,GDF10 的作用通常偏向 Activin 类受体及 Smad2/3 通路,可在特定条件下拮抗 BMP-2/4-Smad1/5/8 成骨轴;但这种“制动效应”能否发挥作用,取决于局部的受体/共受体谱(如 BMPRII、ActRII A/B 及 RGM 家族等)、促成骨与炎症信号的本底活化水平,以及 VSMC 所处的转分化阶段。在促成骨信号高度活跃、细胞已深度重编程的 As 斑块中,GDF10 的保

护作用很可能被淹没,只能作为成骨样表型的一部分被动上调;而在矿物应激主导、VSMC 仍处于表型转换早期的 CKD 相关中膜钙化中,GDF10 通过 TGF-β 受体-Smad3 抑制成骨因子,上调抑制信号,对成骨样转分化和钙盐沉积形成“阈值控制”,从而呈现整体抗钙化效应。

基于此,本文提出的“环境依赖性双向调控”假说,更强调其效应取决于哪一类病理背景占主导、VSMC 所处的表型状态、局部 TGF-β/BMP 受体及局部炎症-氧化应激等共刺激信号的组合,以及是否存在通过细胞外囊泡等途径的旁分泌或远距离影响。然而目前直接针对 GDF10 在 VSMC 钙化及血管钙化中调控的证据十分有限,上述模型更多是一种基于现有数据及家族成员类比做出推演,可能为后续研究提供可操作的验证框架,而非预设结论。后续需依托统一实验体系,并行构建 As 模型与 CKD 模型,利用单细胞及空间组学阐明 VSMC 与其他细胞

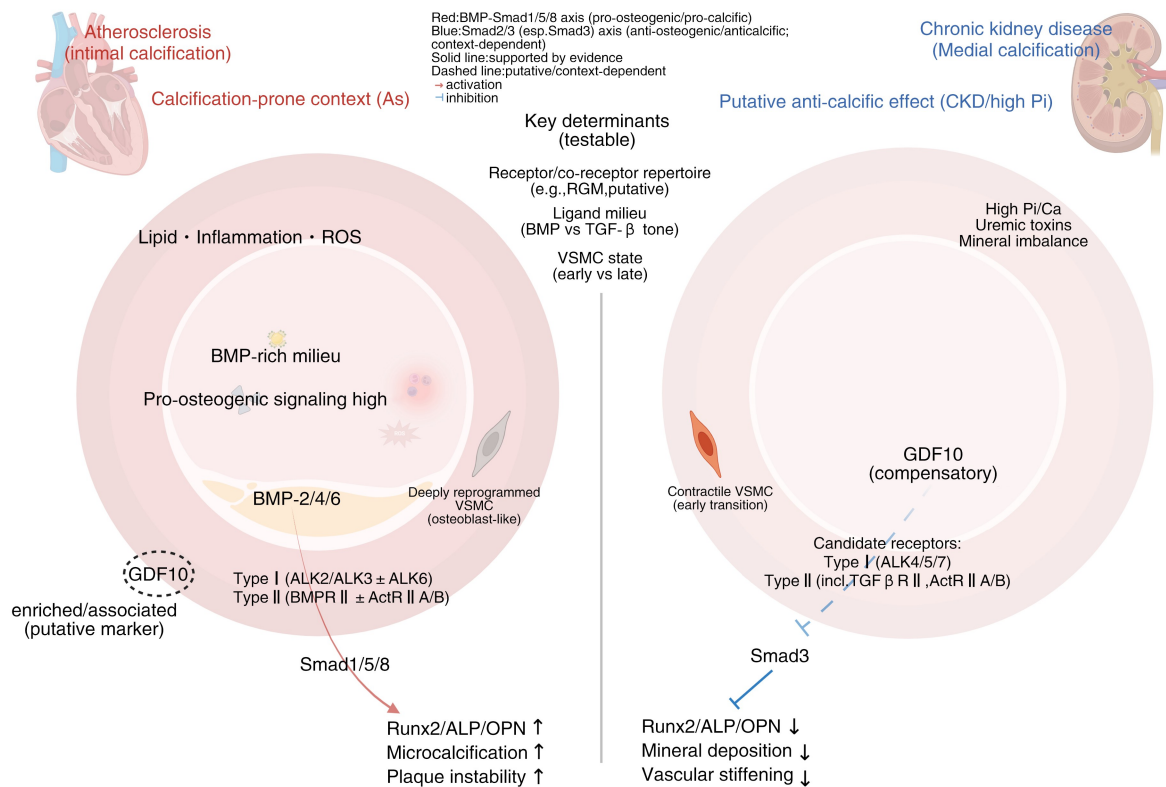


图 3. GDF10 在血管钙化中的环境依赖性双向调控假说: As 内膜钙化 vs. CKD 中膜钙化

在 As 斑块(脂质/炎症应激、促成骨信号高、VSMC 深度重编程)背景下, GDF10 更可能表现为与成骨样 VSMC 状态相关的富集/关联性变化, 整体呈钙化易感特征; 在 CKD/高磷相关中膜钙化(矿物应激主导、VSMC 早期转换)背景下, GDF10 可能经 Smad2/3 (Smad3) 抑制 Runx2/ALP/OPN 形成“阈值控制”, 表现为抗钙化趋势。图中列出受体/共受体谱、配体环境及 VSMC 阶段等关键决定因素。实线为证据支持, 虚线为推测/情境依赖; “→”激活, “⊥”抑制。图由 BioRender.com 绘制。

Figure 3. A context-dependent bidirectional hypothesis for GDF10 in vascular calcification: As-associated intimal calcification vs. CKD-associated medial calcification

内 GDF10 表达谱、受体/共受体分布特征, 并通过特异性阻断或激活不同 TGF- β /BMP 受体及共刺激通路进行功能验证, 以完善相关推论。

3 GDF10 在血管钙化中的潜在临床应用

3.1 作为血管钙化相关标志物的可行性

目前已有研究采用商业 ELISA 对血清/血浆 GDF10 进行定量, 为其作为循环标志物提供了技术基础^[19,30], 但需统一样本类型、前处理与批间校准并建立参考区间。在 CKD 伴显著血管钙化的患者中, 血浆 GDF10 水平较无严重钙化者明显升高, 并与冠状动脉钙化评分及矿物代谢紊乱程度相关, 提示其可能在一定程度上反映血管钙化负荷及代偿性保护激活^[29]。

从标志物角度看, 目前 GDF10 更适合作为机制和早期转化研究的候选标志物。GDF10 并非血管或 VSMC 特异分子, 多组织均有表达, 其优势可能更

在于对系统性重构、应激状态的敏感性, 而组织和疾病特异性有限。当前阶段, 难以通过单一阈值直接判定 GDF10 对血管钙化究竟发挥促进还是抑制作用。更具现实可行的路径是将其与病种类型(如 As、CKD、糖尿病)、钙化部位, 以及传统钙磷指标、OPN、基质 Gla 蛋白、影像学评分等进行联合解读, 或将其纳入矿物代谢及血管重塑相关分子构成的多指标组合中, 在特定人群(如 CKD 伴中膜钙化患者)中通过前瞻性队列研究, 评估其对血管钙化进展及心血管事件的增量预测价值, 确定合适的检测阈值。只有积累不同疾病谱中大样本研究证据, 才能进一步明确 GDF10 单独作为风险分层或疗效监测指标的可行性。

3.2 作为干预靶点的前景与局限

针对血管钙化领域的研究, 动物实验及离体实验结果显示: 重组 GDF10 可在高磷诱导的 VSMC 钙化模型、主动脉环培养以及 VitD₃ 诱导的中膜钙化小鼠模型中, 减少羟基磷灰石沉积、缓解血管僵硬,

并下调成骨相关转录因子的表达^[29], 这为以 GDF10-Smad3 为切入点干预 CKD 相关血管钙化提供了可行性支持。与此同时, 其他系统的研究也显示, GDF10 在饮食诱导的肥胖/胰岛素抵抗模型中可通过 Smad3-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 途径改善代谢紊乱, 在心肌缺血再灌注损伤、糖尿病创伤、肝纤维化及脑缺血后修复过程中, 大多呈现出减轻炎症、抑制异常重塑、促进组织再生的“保护性配体”特征^[24-25, 31]。

然而, 目前尚无针对 GDF10 靶点的药物进入临床阶段, 现有研究证据主要来自小样本动物实验和有限的临床相关性观察。结合 GDF10 在骨代谢和肿瘤生物学中可能存在的双刃剑效应, 长期或系统性增强 GDF10 信号可能存在骨量改变、肿瘤行为异常调控等潜在风险。因此, 现阶段 GDF10 仅适合作为早期候选靶点, 未来需在区分不同类型血管钙化、明确信号通路及受体谱的基础上, 优先探索局部或短程给药、重组蛋白补充、靶向递送或调控受体-Smad 轴等策略, 在系统评估其安全性与获益后, 谨慎推动向临床转化。

4 结论与展望

目前公认 VSMC 的成骨样转分化是血管钙化的关键环节, 现有研究表明, 血管钙化的发生发展受 TGF- β /BMP-Smad-Runx2 轴、WNT/ β -catenin、炎症-应激及表观遗传等多层级网络共同调控, 其中 TGF- β 超家族不同成员在促钙化、抑钙化作用上呈现出显著异质性。GDF10 作为该家族的非典型配体, 在骨代谢中表现出“偏向 Smad2/3、拮抗经典 BMP-Smad1/5/8”、以抑制为主的信号特征, 既参与骨量与组织重塑调节, 又在 As 型内膜钙化和 CKD 相关中膜钙化模型中呈现“促成骨样”与“抗钙化”两类相反结果。综合现有体内外实验和人群关联性研究, GDF10 可被解释为一个受病理微环境、细胞状态及受体-Smad 组合共同制约的“背景依赖型调控因子”, 为联结骨代谢与血管钙化提供了新的潜在枢纽。

然而, 目前已发表的有关 GDF10 与血管钙化的研究仍以体外实验和小样本临床相关性分析为主, 细胞类型与微环境覆盖尚不完整, 且缺乏基于统一模型的系统性机制研究。未来研究可在明确病种类型、钙化部位及钙化阶段的前提下, 对钙/磷浓度和诱导时长、细胞来源及传代次数、GDF10 干预方

式、剂量及给药窗口等关键信息进行标准化处理或完整报告, 并结合“结构+机制”等研究重点, 在 As 与 CKD 模型中开展平行验证, 从而减少方法学异质性对研究结论的干扰。在此基础上, 明确 GDF10 在不同病理背景下的真实作用方向, 进一步阐明其调控 VSMC 成骨样转分化及血管钙化进程的分子机制, 审慎验证其作为生物标志物和干预靶点的可行性, 为后续靶向 GDF10 的诊断试剂与新药研发提供理论依据。

[参考文献]

- [1] 陈 诚, 张 钰, 彭 瑜, 等. 血管平滑肌细胞表型的成骨转换与血管钙化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(7): 627-633.
Chen C, Zhang Z, Peng Y, et al. Osteogenic transition of vascular smooth muscle cells phenotype and vascular calcification[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(7): 627-633.
- [2] Lanzer P, Hannan F M, Lanzer J D, et al. Medial arterial calcification: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(11): 1145-1165.
- [3] Abbasian N. Vascular calcification mechanisms: updates and renewed insight into signaling pathways involved in high phosphate-mediated vascular smooth muscle cell calcification[J]. Biomedicines, 2021, 9(7): 804.
- [4] Potjewijd J, Tobal R, Boomars K A, et al. Plasma dephosphorylated-uncarboxylated matrix Gla-protein in systemic sclerosis patients: biomarker potential for vascular calcification and inflammation[J]. Diagnostics, 2023, 13(23): 3526.
- [5] Mohamed O N, Mohamed M R M, Hassan I G, et al. The relationship of fetuin-a with coronary calcification, carotid atherosclerosis, and mortality risk in non-dialysis chronic kidney disease[J]. J Lipid Atheroscler, 2024, 13(2): 194-211.
- [6] Cai T, Sun D, Duan Y, et al. WNT/ β -catenin signaling promotes VSMCs to osteogenic transdifferentiation and calcification through directly modulating Runx2 gene expression[J]. Exp Cell Res, 2016, 345(2): 206-217.
- [7] Yang P, Troncone L, Augur Z M, et al. The role of bone morphogenetic protein signaling in vascular calcification[J]. Bone, 2020, 141: 115542.
- [8] Miyazaki-Anzai S, Masuda M, Keenan A L, et al. Activation of the IKK2/NF- κ B pathway in VSMCs inhibits calcified vascular stiffness in CKD[J]. JCI Insight, 2024, 9(7): e174977.
- [9] Zhan J K, Wang Y J, Wang Y, et al. The protective effect of GLP-1 analogue in arterial calcification through attenuating osteoblastic differentiation of human VSMCs[J]. Int J Cardiol, 2015, 189: 188-193.
- [10] Razazian M, Bahiraii S, Sohail A, et al. Fisetin amelio-

- rates vascular smooth muscle cell calcification via DUSP1-dependent p38 MAPK inhibition [J]. *Aging* (Albany NY), 2025, 17(4): 885-907.
- [11] 李海芳, 朱艳华. 慢性肾脏病患者血管钙化的机制研究[J]. *生物技术进展*, 2025, 15(5): 828-838.
- Li H F, Zhu Y H. Mechanistic insights into vascular calcification in chronic kidney disease patients [J]. *Curr Biotechnol*, 2025, 15(5): 828-838.
- [12] Durham A L, Speer M Y, Scatena M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 590-600.
- [13] Goettsch C, Hutcheson J D, Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms [J]. *Circ Res*, 2013, 112(7): 1073-1084.
- [14] Ho C Y, Wu M Y, Thammaphet J, et al. Mineral stress drives loss of heterochromatin: an early harbinger of vascular inflammaging and calcification [J]. *Circ Res*, 2025, 136(4): 379-399.
- [15] Chen Y, Zhao X, Wu H. Transcriptional programming in arteriosclerotic disease: a multifaceted function of the runx2 (runt-related transcription factor 2) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 20-34.
- [16] Lee C T, Kuo W H, Tain Y L, et al. Exogenous BMP7 administration attenuated vascular calcification and improved bone disorders in chronic uremic rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 621: 8-13.
- [17] Cabiati M, Vozzi F, Ceccherini E, et al. Exploring bone morphogenetic protein-2 and-4 mRNA expression and their receptor assessment in a dynamic *in vitro* model of vascular calcification [J]. *Cells*, 2024, 13(24): 2091.
- [18] Zhao Q, Xu J, Han X, et al. Growth differentiation factor 10 induces angiogenesis to promote wound healing in rats with diabetic foot ulcers by activating TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1013018.
- [19] Martí-Pàmies Í, Thoonen R, Morley M, et al. Brown adipose tissue and BMP3b decrease injury in cardiac ischemia-reperfusion [J]. *Circ Res*, 2023, 133(4): 353-365.
- [20] Kodama N, Matsubara T, Yoshimura A, et al. BMP3b regulates bone mass by inhibiting BMP signaling [J]. *Bone*, 2025, 190: 117303.
- [21] Sánchez-Duffhues G, Hiepen C, Knaus P, et al. Bone morphogenetic protein signaling in bone homeostasis [J]. *Bone*, 2015, 80: 43-59.
- [22] Ogawa Y, Tsuji M, Tanaka E, et al. Bone morphogenetic protein (BMP)-3b gene depletion causes high mortality in a mouse model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 397.
- [23] Matsumoto Y, Otsuka F, Hino J, et al. Bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) inhibits osteoblast differentiation via Smad2/3 pathway by counteracting Smad1/5/8 signaling [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 350(1): 78-86.
- [24] Zhang Y, Gai X, Li Y, et al. Autocrine GDF10 inhibits hepatic stellate cell activation via BMPR2/ALK3 receptor to prevent liver fibrosis [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(19): 2500616.
- [25] Li S, Nie E H, Yin Y, et al. GDF10 is a signal for axonal sprouting and functional recovery after stroke [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(12): 1737-1745.
- [26] 谷佩佩, 戴晓燕. 白介素-10 和生长分化因子-15 在急性冠状动脉综合征中的研究进展 [J]. *心肺血管病杂志*, 2015, 34(9): 730-731, 744.
- Gu P P, Dai X Y. Research progress on interleukin-10 and growth differentiation factor-15 in acute coronary syndrome [J]. *J Cardiovasc Pulm Dis*, 2015, 34(9): 730-731, 744.
- [27] Hino J, Matsuo H, Kangawa K. Bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) gene expression is correlated with differentiation in rat calvarial osteoblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 256(2): 419-424.
- [28] Brandt K J, Burger F, Baptista D, et al. Single-cell analysis uncovers osteoblast factor growth differentiation factor 10 as mediator of vascular smooth muscle cell phenotypic modulation associated with plaque rupture in human carotid artery disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1796.
- [29] Platko K, Gyulay G, Lebeau P F, et al. GDF10 is a negative regulator of vascular calcification [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(11): 107805.
- [30] Song M K, Kim J E, Kim J T, et al. GDF10 is related to obesity as an adipokine derived from subcutaneous adipose tissue [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1159515.
- [31] Platko K, Lebeau P F, Byun J H, et al. GDF10 blocks hepatic PPAR γ activation to protect against diet-induced liver injury [J]. *Mol Metab*, 2019, 27: 62-74.
- (此文编辑 许雪梅)