

连接蛋白 2 和成纤维细胞生长因子 23 与心房颤动合并心力衰竭的关系研究

郭爽¹, 李树仁², 郝潇²



扫描二维码
查看更多

【摘要】 **目的** 探讨连接蛋白2 (JP2) 和成纤维细胞生长因子23 (FGF23) 与心房颤动合并心力衰竭的关系。**方法** 选取2020—2022年于河北省人民医院住院的心房颤动患者44例为心房颤动组, 心房颤动合并心力衰竭患者65例为心房颤动合并心力衰竭组。比较两组临床资料, 采用单因素及多因素Logistic回归分析探讨心房颤动合并心力衰竭的影响因素。**结果** 两组心率、有冠心病史者占比、有高血压史者占比、肌酐、尿素氮、肾小球滤过率 (GFR)、尿酸、JP2、N末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室收缩末期内径 (LVESD)、左心室射血分数 (LVEF)、右心室内径、右心房内径比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单因素Logistic回归分析结果显示, JP2、NT-proBNP、LVEDD、LVESD、LVEF、右心室内径、右心房内径可能是心房颤动合并心力衰竭的影响因素 ($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示, JP2 [$OR=0.947, 95\%CI (0.910, 0.986)$]、NT-proBNP [$OR=1.001, 95\%CI (1.000, 1.001)$] 是心房颤动合并心力衰竭的独立影响因素 ($P < 0.05$)。**结论** JP2 是心房颤动合并心力衰竭的独立影响因素; 未发现FGF23与心房颤动合并心力衰竭相关。

【关键词】 心房颤动; 心力衰竭; 连接蛋白2; 成纤维细胞生长因子23

【中图分类号】 R 541.75 R 541.6 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.224

Relationship between Junctophilin-2 and Fibroblast Growth Factor 23 and Atrial Fibrillation Complicated with Heart Failure

GUO Shuang¹, LI Shuren², HAO Xiao²

1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

2. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China

Corresponding author: LI Shuren, E-mail: lsr64@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between junctophilin-2 (JP2) and fibroblast growth factor 23 (FGF23) and atrial fibrillation complicated with heart failure. **Methods** A total of 44 patients with atrial fibrillation admitted to Hebei General Hospital from 2020 to 2022 were selected as the atrial fibrillation group, 65 patients with atrial fibrillation complicated with heart failure were selected as the atrial fibrillation complicated with heart failure group. Clinical data were compared between the two groups. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the influencing factors of atrial fibrillation complicated with heart failure. **Results** There were significant differences in the heart rate, proportion of history of coronary heart disease, proportion of history of hypertension, creatinine, urea nitrogen, glomerular filtration rate (GFR), uric acid, JP2, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular ejection fraction (LVEF), right ventricular diameter, and right atrial diameter between the two groups ($P < 0.05$). Univariate Logistic regression analysis showed that the JP2, NT-proBNP, LVEDD, LVESD, LVEF, right ventricular diameter, and right atrial diameter may be the influencing factors of atrial fibrillation complicated with heart failure ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the JP2 [$OR=0.947, 95\%CI (0.910, 0.986)$], NT-proBNP [$OR=1.001, 95\%CI (1.000, 1.001)$] were the influencing factors of atrial fibrillation complicated with heart failure ($P < 0.05$). **Conclusion** JP2 is the influencing factor of atrial fibrillation complicated with heart failure, no association was found between FGF23 and atrial fibrillation combined with heart failure.

【Key words】 Atrial fibrillation; Heart failure; Junctophilin-2; Fibroblast growth factor 23

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (C2015307019)

作者单位: 1.050011河北省石家庄市, 河北医科大学研究生院 2.050057河北省石家庄市, 河北省人民医院心内一科

通信作者: 李树仁, E-mail: lsr64@126.com

心房颤动与心力衰竭是临床上常见的两种疾病,两者常同时存在。心房颤动会加剧心力衰竭,导致心力衰竭住院率和患者心血管死亡风险增加,而心力衰竭导致的心房重构又增加了患者心房颤动的发生风险^[1]。目前,心房颤动合并心力衰竭的病理过程还不清楚,但在心房颤动和心力衰竭的病理过程中,心肌细胞均发生了钙重构与结构重构^[2]。连接蛋白2(junctophilin-2, JP2)是介导细胞膜上L型钙通道(L-type calcium channel, LTCC)与内质网上兰尼定受体2(ryanodine receptor 2, RyR2)相互作用的一种连接蛋白,其可使LTCC与内质网保持稳定的距离,同时促进T小管的发育及兴奋-收缩耦联的发生^[3]。已有研究报道,心力衰竭患者心肌中JP2表达降低^[4]。BEAVERS等^[5]研究发现,JP2/RyR2比值降低可导致JP2介导的RyR2稳定性降低,可促进内质网Ca²⁺渗漏和房性心律失常的发生。成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)在心脏纤维化过程中发挥着重要作用。研究发现,FGF23升高是心房颤动患者发生心血管事件和死亡的独立预测因子^[6]; FGF23通过促进活性氧的产生,激活STAT3和Smad3信号转导通路而诱导心房颤动患者的心脏纤维化^[7]。ROY等^[8]研究发现,心力衰竭患者FGF23水平较高,且FGF23水平升高是患者死亡的独立危险因素。上述研究提示,JP2、FGF23与心房颤动及心力衰竭的发生相关,而本研究旨在分析JP2、FGF23与心房颤动合并心力衰竭的关系,以期为中心房颤动合并心力衰竭的诊疗提供血清学标志物。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020—2022年于河北省人民医院住院的心房颤动患者44例为心房颤动组,心房颤动合并心力衰竭患者65例为心房颤动合并心力衰竭组。本研究通过河北省人民医院医学伦理委员会批准(2023科研伦审第40号)。

1.2 纳入与排除标准 (1)心房颤动组纳入标准:12导联心电图记录到超过30 s的心房颤动发作,心电图特征为R-R间期不等、P波消失、可见不规则的f波;没有心力衰竭的症状和体征,左心室射血分数>50%,N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)<300 ng/L。(2)心房颤动合并心力衰竭组纳入标准:符合心房颤动组纳入标准,同时符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》^[9]中心力衰竭的诊断标准,心力衰竭病史≥3个月,NYHA分级II~IV级,且心电图表现为窦性心律,心率为60~100次/min。排除标准:(1)存在诊断明确的心肌病,如扩张型心肌病、心肌淀粉样变性者;(2)既往行射频消融术者;(3)中、重度二尖瓣狭窄或机械瓣膜置换术后者;(4)近1年内发生过心血管缺血事件或接受

相关手术者;(5)重症感染、重症肺炎或肺栓塞者;(6)急性缺血性脑卒中者;(7)伴有恶性肿瘤,预期寿命<1年者;(8)妊娠期或哺乳期妇女;(9)肝炎、肺结核等传染性疾病者;(10)自身免疫性疾病、血液系统疾病者。

1.3 观察指标 收集患者的临床资料,包括年龄、性别、BMI、心率、血压、吸烟史、糖尿病史、冠心病史、高血压史、脑梗死史、实验室检查指标〔血红蛋白、白细胞计数、AST、ALT、肌酐、尿素氮、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、尿酸、三酰甘油、LDL-C、D-二聚体、JP2、FGF23、NT-proBNP〕、超声检查指标〔左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心房内径、右心室内径、右心房内径〕。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计量资料不符合正态分布以 $M(QR)$ 表示,两组间比较采用秩和检验;心房颤动合并心力衰竭的影响因素分析采用单因素及多因素Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组年龄、性别、BMI、SBP、DBP、有吸烟史者占比、有糖尿病史者占比、有脑梗死史者占比、血红蛋白、白细胞计数、AST、ALT、三酰甘油、LDL-C、D-二聚体、FGF23、左心房内径比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组心率、有冠心病史者占比、有高血压史者占比、肌酐、尿素氮、GFR、尿酸、JP2、NT-proBNP、LVEDD、LVESD、LVEF、右心室内径、右心房内径比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 心房颤动合并心力衰竭影响因素的单因素Logistic回归分析 以患者是否为心房颤动合并心力衰竭为因变量(赋值:否=0,是=1),以年龄(实测值)、性别(赋值:女=0,男=1)、BMI(实测值)、心率(实测值)、SBP(实测值)、DBP(实测值)、吸烟史(赋值:无=0,有=1)、糖尿病史(赋值:无=0,有=1)、冠心病史(赋值:无=0,有=1)、高血压史(赋值:无=0,有=1)、脑梗死史(赋值:无=0,有=1)、实验室检查指标(实测值)、超声检查指标(实测值)为自变量,进行单因素Logistic回归分析,结果显示,JP2、NT-proBNP、LVEDD、LVESD、LVEF、右心室内径、右心房内径可能是心房颤动合并心力衰竭的

影响因素 ($P < 0.05$)，见表2。

2.3 心房颤动合并心力衰竭影响因素的多因素Logistic回归分析 以患者是否为心房颤动合并心力衰竭为因变量 (赋值: 否=0, 是=1)，以单因素Logistic回归分析差异有统计学意义的变量 (JP2、NT-proBNP、LVEDD、LVESD、LVEF、右心室内径、右心房内径) 为自变量 (均为实测值)，进行多因素Logistic回归分析，结果显示，JP2 [$\beta = -0.054$, $SE = 0.021$, Wald $\chi^2 = 6.887$, $P = 0.009$, $OR = 0.947$, 95%CI (0.910, 0.986)]、NT-proBNP [$\beta = 0.001$, $SE < 0.001$,

Wald $\chi^2 = 11.586$, $P = 0.001$, $OR = 1.001$, 95%CI (1.000, 1.001)] 是心房颤动合并心力衰竭的独立影响因素。

3 讨论

研究显示，心房颤动发生时心肌细胞内钙离子浓度及其相关蛋白的表达发生改变，这称为钙重构^[10]，故钙重构与细胞内钙离子相关蛋白的调控有关^[11]。细胞膜与内质网相近部位构成膜连接复合体 (junction membrane complex, JMC)^[12]，其有助于促进细胞表面 (特别是横管) 和内质网离子通道之间的相互作用。JMC的主要成分包括定位于内质网的RyR2、定位于质膜的LTCC以及部分连接蛋白如桥连整合因子1、JP2^[13]。其中JP2的N-末端结构域与T小管可相互作用，即JP2促进T小管的发育和兴奋-收缩耦联的发生，而心力衰竭患者JP2表达下降，T小管结构紊乱，兴奋-收缩耦联失调^[14]。研究发现，特异性敲除成年期小鼠JP2基因后其心脏收缩力减弱，从而导致心力衰竭发生率及死亡率升高；JP2缺乏可导致JMC被破坏，RyR2和LTCC的定位发生错误^[15]；而JP2过表达的小鼠T小管结构更加稳定，心力衰竭发生率更低^[16]。WEHRENS^[17]则认为，JP2过表达可以延缓但不能阻止终末期心力衰竭的发展，因此，需要进一步明确JP2与心力衰竭之间的因果关系。本研究结果显示，JP2是心房颤动合并心力衰竭的独立影响因素。

心房颤动和心力衰竭病理过程中心肌均发生了明显的纤维化。研究显示，FGF23与心房颤动明显相关。CHUA等^[18]研究发现，脑钠肽和FGF23水平升高可以预测心房颤动的发生。此外，有研究显示，心力衰竭患者FGF23水平明显升高^[19]。PATEL等^[20]研究表明，FGF23与左心室功能独立相关。本研究结果显示，FGF23不是心房颤动合并心力衰竭的独立影响因素。既往研究显示，FGF23水平随肾功能下降而升高^[21]，而本研究并未排除肾功能对FGF23的影响，心房颤动合并心力衰竭患者更容易出现肾功能不全。研究显示，成纤维细胞生长因子可以直接作用于心肌Na⁺通道、Ca²⁺通道^[22]，心房颤动发作时心肌细胞发生钙重构，离子通

表1 两组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	心房颤动组 (n=44)	心房颤动合并心力衰竭组 (n=65)	检验统计量值	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.0 ± 11.2	73.7 ± 11.8	1.627 ^a	0.107
性别 (男/女)	23/21	45/20	3.216 ^b	0.073
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.0 ± 4.0	25.2 ± 3.4	1.030 ^a	0.305
心率 ($\bar{x} \pm s$, 次/min)	78 ± 21	89 ± 24	2.439 ^a	0.016
SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	138 ± 18	132 ± 23	1.492 ^a	0.139
DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	79 ± 14	81 ± 18	0.602 ^a	0.548
吸烟史 [n (%)]	14 (31.8)	15 (23.1)	1.027 ^b	0.311
糖尿病史 [n (%)]	11 (25.0)	9 (13.8)	2.179 ^b	0.140
冠心病史 [n (%)]	22 (50.0)	9 (13.8)	16.852 ^b	<0.001
高血压史 [n (%)]	38 (86.4)	37 (56.9)	10.596 ^b	<0.001
脑梗死史 [n (%)]	10 (22.7)	25 (38.5)	2.980 ^b	0.084
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	135 ± 18	131 ± 24	1.110 ^a	0.269
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L)	6.6 ± 1.5	7.0 ± 2.1	1.239 ^a	0.218
AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	21.8 ± 7.2	21.6 ± 15.6	0.099 ^a	0.921
ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	18.0 ± 10.0	20.7 ± 16.4	0.994 ^a	0.322
肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	76.7 ± 21.0	117.3 ± 57.1	4.516 ^a	<0.001
尿素氮 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.9 ± 2.0	9.6 ± 6.2	3.941 ^a	<0.001
GFR ($\bar{x} \pm s$, ml/min)	79.8 ± 17.9	59.6 ± 25.6	4.530 ^a	<0.001
尿酸 ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	344 ± 104	476 ± 151	5.071 ^a	<0.001
三酰甘油 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.60 ± 1.08	1.26 ± 0.88	1.804 ^a	0.074
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.52 ± 0.82	2.33 ± 0.80	1.204 ^a	0.231
D-二聚体 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.6 ± 0.4	0.9 ± 1.5	1.344 ^a	0.182
JP2 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	56 ± 17	44 ± 14	4.079 ^a	<0.001
FGF23 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	444 ± 163	464 ± 135	0.692 ^a	0.490
NT-proBNP [M (QR), ng/L]	713 (1 109)	4 867 (4 529)	7.494 ^c	<0.001
LVEDD ($\bar{x} \pm s$, mm)	47.8 ± 4.7	53.3 ± 9.4	3.580 ^a	0.001
LVESD ($\bar{x} \pm s$, mm)	31.5 ± 4.0	40.8 ± 11.5	5.127 ^a	<0.001
LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	62.3 ± 6.7	47.0 ± 15.4	6.203 ^a	<0.001
左心房内径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	44.6 ± 8.2	47.8 ± 9.4	1.817 ^a	0.072
右心室内径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	32.9 ± 3.4	36.5 ± 6.1	3.541 ^a	0.001
右心房内径 ($\bar{x} \pm s$, mm)	35.8 ± 5.3	40.3 ± 8.1	3.291 ^a	0.001

注: GFR=肾小球滤过率, JP2=连接蛋白2, FGF23=成纤维细胞生长因子23, NT-proBNP=N末端脑钠肽前体, LVEDD=左心室舒张末期径, LVESD=左心室收缩末期径, LVEF=左心室射血分数; ^a表示t值, ^b表示 χ^2 值, ^c表示Z值

表2 心房颤动合并心力衰竭影响因素的单因素Logistic回归分析

Table 2 Univariate Logistic regression analysis of influencing factors of atrial fibrillation complicated with heart failure

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR (95%CI)
JP2	-0.050	0.014	12.897	<0.001	0.951 (0.925, 0.977)
NT-proBNP	0.001	0.000	19.765	<0.001	1.001 (1.001, 1.002)
LVEDD	0.099	0.031	10.399	0.001	1.104 (1.037, 1.172)
LVESD	0.153	0.040	14.955	<0.001	1.166 (1.078, 1.260)
LVEF	-0.125	0.030	18.032	<0.001	0.882 (0.833, 0.935)
右心室内径	0.156	0.049	10.094	0.001	1.169 (1.062, 1.287)
右心房内径	0.102	0.034	9.203	0.002	1.107 (1.037, 1.183)

道发生改变,进而影响FGF23发挥作用,期待未来大规模的基础及临床研究探索其机制。

综上所述,JP2是心房颤动合并心力衰竭的影响因素,未发现FGF23与心房颤动合并心力衰竭相关。本研究存在一定的局限性:(1)本研究观察指标仅为入院时初次测量,未进行动态监测;(2)本研究属于单中心、小样本量研究,未来需要多中心、大样本量、前瞻性研究进一步验证本研究结论。

作者贡献:郭爽进行资料收集、整理,论文撰写,统计学处理;郝潇进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析;李树仁进行论文的修订,负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SUGUMAR H, PRABHU S, VOSKOBOINIK A, et al. Atrial remodeling following catheter ablation for atrial fibrillation-mediated cardiomyopathy: long-term follow-up of CAMERA-MRI study [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2019, 5 (6): 681-688. DOI: 10.1016/j.jacep.2019.03.009.
- [2] SANTEMA B T, ARITA V A, SAMA I E, et al. Pathophysiological pathways in patients with heart failure and atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118 (11): 2478-2487. DOI: 10.1093/cvr/cvab331.
- [3] CHEN B Y, GUO A, ZHANG C M, et al. Critical roles of junctophilin-2 in T-tubule and excitation-contraction coupling maturation during postnatal development [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100 (1): 54-62. DOI: 10.1093/cvr/cvt180.
- [4] WAGNER E, LAUTERBACH M A, KOHL T, et al. Stimulated emission depletion live-cell super-resolution imaging shows proliferative remodeling of T-tubule membrane structures after myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2012, 111 (4): 402-414. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.274530.
- [5] BEAVERS D L, WANG W, ATHER S, et al. Mutation E169K in junctophilin-2 causes atrial fibrillation due to impaired RyR2 stabilization [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (21): 2010-2019. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.052.
- [6] SEILER S, CREMERS B, REBLING N M, et al. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (21): 2688-2696. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr215.
- [7] DONG Q B, LI S C, WANG W X, et al. FGF23 regulates atrial fibrosis in atrial fibrillation by mediating the STAT3 and SMAD3 pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (11): 19502-19510. DOI: 10.1002/jcp.28548.
- [8] ROY C, LEJEUNE S, SLIMANI A, et al. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7 (5): 2494-2507. DOI: 10.1002/ehf2.12816.
- [9] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
- [10] GREISER M, LEDERER W J, SCHOTTEN U. Alterations of atrial Ca^{2+} handling as cause and consequence of atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89 (4): 722-733. DOI: 10.1093/cvr/cvq389.
- [11] BERS D M. Cardiac excitation-contraction coupling [J]. *Nature*, 2002, 415 (6868): 198-205. DOI: 10.1038/415198a.
- [12] DAI J, ZHANG H, CHEN Y X, et al. Characterization of Ca^{2+} handling proteins and contractile proteins in patients with lone atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202: 749-751. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.010.
- [13] GROSS P, JOHNSON J, ROMERO C M, et al. Interaction of the joining region in junctophilin-2 with the L-type Ca^{2+} channel is pivotal for cardiac dyad assembly and intracellular Ca^{2+} dynamics [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (1): 92-114. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315715.
- [14] WEI S, GUO A, CHEN B Y, et al. T-tubule remodeling during transition from hypertrophy to heart failure [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (4): 520-531. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.212324.
- [15] VAN OORT R J, GARBINO A, WANG W, et al. Disrupted junctional membrane complexes and hyperactive ryanodine receptors after acute junctophilin knockdown in mice [J]. *Circulation*, 2011, 123 (9): 979-988. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006437.
- [16] GUO A, ZHANG X Y, IYER V R, et al. Overexpression of junctophilin-2 does not enhance baseline function but attenuates heart failure development after cardiac stress [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111 (33): 12240-12245. DOI: 10.1073/pnas.1412729111.
- [17] WEHRENS X H T. Unraveling the mechanisms by which calpain inhibition prevents heart failure development [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3 (4): 518-520. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.07.002.
- [18] CHUA W, PURMAH Y, CARDOSO V R, et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (16): 1268-1276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy815.
- [19] STÖHR R, SCHUH A, HEINE G H, et al. FGF23 in cardiovascular disease: innocent bystander or active mediator? [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 351. DOI: 10.3389/fendo.2018.00351.
- [20] PATEL R B, NING H Y, DE BOER I H, et al. Fibroblast growth factor 23 and long-term cardiac function: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13 (11): e011925. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011925.
- [21] MCKENNA M J, CROWLEY R K, TWOMEY P J, et al. Renal phosphate handling: independent effects of circulating FGF23, PTH, and calcium [J]. *JBM Plus*, 2021, 5 (2): e10437. DOI: 10.1002/jbm4.10437.
- [22] HENNESSEY J A, WEI E Q, PITT G S. Fibroblast growth factor homologous factors modulate cardiac calcium channels [J]. *Circ Res*, 2013, 113 (4): 381-388. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301215.

(收稿日期: 2023-05-22; 修回日期: 2023-07-17)

(本文编辑: 陈素芳)