

# FGF23与缺血性脑卒中的关系及其相关生物学机制

杨采妮<sup>1</sup>, 李 迅<sup>1</sup>, 毕 皎<sup>2</sup>, 李雪萍<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院临床医学院, 西安常见老年病防治重点实验室, 陕西 西安

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月28日

## 摘 要

缺血性脑卒中是一种因颅内和颈动脉粥样硬化导致血流中断引发的脑组织损伤的疾病, 已成为我国乃至全球成年人致死致残的最主要原因之一。成纤维细胞生长因子23 (Fibroblast growth factor 23, FGF23) 是一种骨源性激素, 其功能是抑制肾脏磷酸盐再吸收和维生素 D 合成, 参与维持机体钙磷代谢平衡, 病理条件下与心脑血管疾病密切相关。研究提示FGF23水平升高会影响血管内皮功能, 加剧动脉粥样硬化和血管钙化程度, 进而加速缺血性脑卒中的发生发展过程。因此, FGF23作为缺血性脑卒中潜在的预测因子及治疗靶点引起广泛关注, 本文就FGF23对缺血性脑卒中的影响及相关生物学机制进行综述, 以期临床治疗和预防缺血性脑卒中带来新思路。

## 关键词

FGF23, 缺血性脑卒中, 血管内皮功能, 动脉粥样硬化

# The Relationship between FGF23 and Ischemic Stroke and Related Biological Mechanisms

Caini Yang<sup>1</sup>, Xun Li<sup>1</sup>, Jiao Bi<sup>2</sup>, Xueping Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Xi'an Key Laboratory for Prevention and Treatment of Common Aging Diseases, School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 28, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 杨采妮, 李迅, 毕皎, 李雪萍. FGF23 与缺血性脑卒中的关系及其相关生物学机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2968-2973. DOI: 10.12677/acm.2026.1652110

## Abstract

Ischemic stroke (IS), a brain tissue injury characterized by the interruption of blood flow due to intracranial and carotid atherosclerosis, has become one of the leading causes of death and disability among adults both in China and worldwide. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a bone-derived hormone that suppresses renal phosphate reabsorption and vitamin D synthesis, thereby maintaining systemic calcium-phosphate homeostasis, and FGF23 is closely linked to cardiovascular and cerebrovascular diseases under pathological conditions. Emerging evidence indicated that elevated levels of FGF23 could impair vascular endothelial function, exacerbate atherosclerosis and vascular calcification, consequently accelerating the onset and progression of IS. Thus, FGF23 has attracted widespread attention as a potential predictive biomarker and therapeutic target for IS, this review summarized the influence of FGF23 on IS and its underlying biological mechanisms, aiming to provide novel insights for the clinical prevention and treatment of IS.

## Keywords

FGF23, Ischemic Stroke, Vascular Endothelial Function, Atherosclerosis

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

据世界卫生组织报告,脑卒中是全球仅次于心脏病的第二大死因,也是最主要的致残原因之一,据统计我国40岁及以上人群脑卒中现患人数高达1242万,其中缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)患者约占80% [1]。IS也被称为脑梗死,主要是由于脑血管突发血栓阻塞引起的局部脑组织发生缺血、缺氧和神经坏死或软化的疾病,发病突然,常伴随局限性或弥漫性脑功能障碍和严重的炎症反应及组织损伤,其引发的器质性脑损伤和神经元死亡是病情恢复不可逆转的主要原因[2]。头颅计算机断层扫描是诊断IS最常用的方法之一,通过观察是否存在低密度的梗死灶来明确脑血管的病变情况[3]。IS急性期在临床上通常采用溶栓治疗、取栓治疗或使用改善脑血管的药物来进行急性期的治疗[4]。近年来研究发现FGF23水平升高会通过激活炎症反应、增强氧化应激水平等途径导致血管内皮细胞损伤,受损的血管内皮细胞会使血管内膜变得粗糙,易引发血小板的黏附和聚集,加速IS的发生发展[5]。本文就FGF23在缺血性脑卒中的调控机制及其相关进展进行如下综述。

## 2. FGF23 的概述

成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factors, FGFs)是一类多功能的多肽分子,FGF家族包括23种具有相似结构的蛋白,基于系统发育分析被分为7个亚类[6]。研究人员最早在小鼠大脑中发现了FGF23,属于内分泌型FGF,其在大脑呈低水平、区域性富集表达,以丘脑腹外侧核为核心表达区,同时在大脑皮层、脉络丛、中脑等区域有分布[7]。FGF23是一种由251个氨基酸组成的32 kDa蛋白质,其三维结构呈 $\beta$ -三叶草折叠形状,由N端信号肽、核心FGF结构域和独特的C端结构域组成[8]。其N端与其他FGFs具有高度同源性,是特殊的 $\beta$ 10~ $\beta$ 12片层结构,这导致内分泌型FGF缺乏功能性硫酸乙酰肝素结合位点,从而限制了FGF23的旁分泌效应,C端结构域是FGF23发挥其生物学功能的关键区域,与FGF

受体结合以及激活下游信号通路等功能都依赖于此结构域[9]。此外, FGF23 蛋白分子上还有一些潜在的糖基化位点和磷酸化位点。糖基化修饰可以影响蛋白的稳定性、溶解性以及与其他分子的相互作用[10]。磷酸化位点则与蛋白的活性调节有关, 通过磷酸化和去磷酸化过程, 可以动态地调节 FGF23 蛋白的功能[11]。FGF23 的调控机制可分为两种主要模式, 一种是经典内分泌调节通路, 该通路主要受一些关键代谢因子如磷酸盐、钙、1,25-(OH)<sub>2</sub>D 和甲状旁腺激素的影响, 另一种是非传统调节通路, 这一调节通路涉及多种生理系统的交叉作用, 以铁、促红细胞生成素、缺氧诱导因子、炎症和能量代谢对 FGF23 的调控为主[12] [13]。

FGF23 除在骨骼中大量表达外, 在肺、脑、心脏、脾脏、肌肉等多种组织中均有表达。研究发现 FGF23 主要与 FGFR 和其共受体 klotho 组成的异二聚体复合物结合, 通过氧化应激通路或炎症反应调节细胞外信号调节激酶、磷脂酰肌醇 3-激酶 - 蛋白激酶 B 等信号通路促进机体钙磷代谢诱导血管钙化和内皮功能障碍, 进而加剧动脉粥样硬化病变, 致使动脉血管出现狭窄引发缺血性脑卒中等严重的心脑血管疾病[14]。

### 3. FGF23 与缺血性脑卒中的概述

#### 3.1. FGF23 与血管内皮功能的关联

血管内皮功能是指血管内皮细胞在调节血管张力、血流、血管通透性、血液凝固等方面的多种生理功能[15]。血管内皮功能障碍是动脉硬化、脑血管疾病等核心病理特征[16]。体外研究证实, FGF23 可通过作用于其特定受体 FGFR1 和细胞外信号调节激酶 1/2, 诱导血管平滑肌细胞从收缩表型向合成表型转化, 进而导致动脉僵硬度增加, 该过程由 miR-221/222 的下调所介导, 最终通过上调促分裂原活化蛋白激酶和 p21 激活激酶 1 的表达, 影响血管内皮功能[17]。在慢性肾病小鼠模型中发现, 随着血清 FGF23 水平浓度升高, 小鼠内皮依赖性血管舒张受损呈进行性加重, 这一过程可能是由于 FGF23 上调超氧化物歧化酶的表达, 进而间接抑制一氧化氮(Nitric Oxide, NO)的生物利用度引起[18]。最新一项纳入 321 例冠心病患者的横断面研究发现肱动脉血流扩张 < 2% 的严重内皮功能障碍者, 其血清 FGF23 水平显著高于内皮功能障碍程度较轻者(FMD ≥ 2%), 同时期的细胞实验进一步证实, FGF23 可通过激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B)信号通路和诱导人脐静脉内皮细胞凋亡直接损害血管内皮细胞[19]。此外, 来自瑞典的乌普萨拉老年人群脉管系统前瞻性研究(Prospective Investigation of Vasculature in Uppsala Seniors, PIVUS)发现, 正常范围内的 FGF23 水平升高与血管舒张功能受损呈弱相关( $\beta$ : -0.10, 95% CI: -0.17~-0.03), 在年龄校正后的肾功能受损患者中发现高 FGF23 可伴随动脉僵硬度增加( $\beta$ : 0.26, 95% CI: 0.13~0.39), 这些关联均独立于已知的心血管风险因素[20]。

#### 3.2. FGF23 与动脉粥样硬化的关系

动脉粥样硬化是指动脉内膜有脂质等血液成分的沉积、平滑肌细胞增生和胶原纤维增多, 形成粥样样含脂坏死病灶和血管壁硬化[21]。最新细胞实验研究发现, FGF23 可通过激活细胞外信号调节激酶 (Extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 NF- $\kappa$ B 信号通路, 显著提高血管细胞中硫酸化糖胺聚糖(Sulfated glycosaminoglycans, GAGs)的表达水平[22], 而小鼠主动脉中高水平 GAG 可诱导血管平滑肌细胞 (Vascular Smooth Muscle Cells, VSMCs)向成骨细胞表型转化, 进而促进血管钙化过程[23]。上述研究结果从细胞和动物层面共同证实, FGF23 可通过调节糖胺聚糖代谢诱导细胞表型转化参与动脉粥样硬化及心血管疾病的发生发展。在早期慢性肾病小鼠模型中, 随着胰岛素抵抗的发生并进展为 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM), 小鼠血管内膜可观察到新生斑块形成及钙化现象, 该病理过程伴随着成骨细胞的激活与 FGF23 水平的显著升高, 其潜在机制可能为 FGF23 通过调控磷酸盐和维生素 D 代谢, 间接促进血管钙化和动脉粥样硬化的发生发展[24]。2024 年一项 meta 分析系统评估了 62 项 FGF23 与动脉重塑

关联的相关研究, 共计 27,459 名受试者, 将 8 项线性回归模型结果综合分析后发现 FGF23 与颈动脉内膜中层厚度(Carotid Intima Media Thickness, CIMT) ( $r: 0.19, 95\% \text{ CI}: 0.02\sim 0.35$ )和及动脉钙化( $r: 0.45, 95\% \text{ CI}: 0.25\sim 0.61$ )均呈显著正相关, 另有 7 项逻辑回归模型合并结果发现, FGF23 水平每增加一个单位, 患钙化的可能性增加 22% (OR: 1.22, 95% CI: 1.07~1.39) [25]。本课题组既往一项纳入 403 例受试者的横断面研究中发现, T2DM 患者血清 FGF23 水平与 CIMT (OR: 2.16, 95% CI: 1.62~2.87)及颈动脉粥样硬化(OR: 1.34, 95% CI: 1.15~1.55)均呈显著正相关, 进一步证实 FGF23 可作为 T2DM 合并动脉粥样硬化的独立有效预测指标[26]。2014 年一项随访长达 19 年的大规模社区前瞻性研究发现基线血清 FGF23 水平每升高 1 个标准差(约 16 pg/mL), 患冠心病风险上升 14% (HR: 1.14, 95% CI: 1.06~1.23), 患心力衰竭风险上升 75% (HR: 1.75, 95% CI: 1.52~2.01), 因心血管疾病导致死亡的风险上升 65% (HR: 1.65, 95% CI: 1.36~2.01), 由于动脉粥样硬化是冠心病的核心病理基础, 间接提示 FGF23 水平与动脉粥样硬化之间的正向关联[27]。

### 3.3. FGF23 与缺血性脑卒中的关系

由于 FGF23 可调节血清中钙、磷、以及维生素 D 浓度并参与血管内皮功能障碍、动脉粥样硬化及血管钙化等过程, 尽管证实 FGF23 与缺血性脑卒中的关联文章并不多, 仍推测 FGF23 可能会增高缺血性脑卒中发病的风险。截至目前, 有学者通过研究脑微血管内皮细胞和神经元细胞探讨 FGF23 对血脑屏障功能以及在缺血性损伤中的作用, 发现 FGF23 通过激活炎症信号通路 NF- $\kappa$ B 和增加活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)产生, 加剧神经元损伤, 同时, FGF23 升高可导致内皮细胞炎症并激活体内氧化应激过程, 破坏血脑屏障[19] [28]。近期在北京康复医院收治的 120 例急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)患者的人群研究中发现, 梗死面积较大和静脉溶栓预后不良的患者血清 FGF23 水平较高, 提示 FGF23 与 AIS 患者病情程度及短期预后不良密切相关[29]。此外, 一项纳入 29 项前瞻性队列研究、覆盖 135,576 名普通人群的系统综述与剂量 - 反应 meta 分析指出, FGF23 水平与中风发病风险存在正向关联, 分层分析发现, 与低 FGF23 水平组相比, 高 FGF23 水平组的中风发病相对风险(Relative Risk, RR)为 1.20 (95% CI: 1.02~1.43); 在连续性剂量 - 反应分析显示, FGF23 浓度每增加 1 倍, 中风发病 RR 为 1.21 (95% CI: 0.99~1.48), 呈潜在非线性正向剂量依赖趋势[30]。一项针对 IS 患者的孟德尔随机化分析发现, 遗传预测的血清 FGF23 水平每升高 1 个标准差, 大动脉粥样硬化型卒中风险(Large-Artery Atherosclerosis, LAS)风险增加 74% (OR: 1.74, 95% CI: 1.08~2.81), 提示 FGF23 可能通过血管损伤和炎症通路直接加剧缺血性脑损伤[31]。2019 年的研究同样发现 FGF23 是 IS 的独立危险因素(OR: 1.02, 95% CI: 1.01~1.03) [32]。然而, 在一个涵盖不同种族和民族的大型人群研究队列中发现, FGF23 每增加一个自然对数转换单位, 总体中风风险就会增加 40% (OR: 1.4, 95% CI: 1.1~1.6), 脑内出血风险增加 1.1 倍(OR: 2.1, 95% CI: 1.3~3.5), 但并未发现 FGF23 与 IS 风险的显著关联[33]。另外, 一项针对 45 岁以上的不同种族成年人的前瞻性病例 - 队列研究, 在探讨卒中地理与种族差异及相关机制时发现, FGF23 水平与心源性栓塞性卒中风险呈梯度相关( $Q_1$  为参照;  $Q_2$ : HR: 1.48, 95% CI: 0.63~3.47;  $Q_3$ : HR: 1.99, 95% CI: 0.89~4.44;  $Q_4$ : HR: 2.52, 95% CI: 1.08~5.91), 但与其他卒中亚型及全因中风无显著的统计学关联[34]。其次, FGF23 与肾功能、磷代谢、维生素 D、PTH 及慢性炎症密切相关, 在慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)人群中显著升高, 而 CKD 本身又会增加脑血管事件风险, 因此不同研究若对矿物质代谢异常及炎症状态控制不足或调整过多容易出现结果偏差[35]。另外, 不同的研究其终点并不一致, 有的关注临床卒中事件, 有的聚焦亚临床脑血管损伤, 北曼哈顿研究提示 FGF23 与白质高信号及亚临床脑梗死等脑血管损伤指标存在联系, 说明其可能更敏感地反映慢性脑血管损害而非所有临床 IS 事件[36]。总体而言, FGF23 与 IS 的关系具有卒中亚型特异性、CKD、矿物质代谢依赖性及方法学敏感性, 但这并不否定 FGF23 作为 IS 病理机制关键调控因子的潜在价值。

#### 4. 总结与展望

综上所述, 现有基础实验与临床研究证据已充分证实, FGF23 与内皮功能障碍、动脉粥样硬化的发生、发展及预后密切相关, 提示 FGF23 不仅可作为评估 IS 发病风险与病情严重程度的潜在生物标志物, 更可能是调控其病理进程的关键分子靶点。未来研究需进一步探讨 FGF23/Klotho 轴在不同部位脑血管中的作用差异, 并阐明其在颈动脉粥样硬化与颅内小血管病中的差异性机制。此外, 靶向 FGF23 的抗体疗法是否具有 IS 二级预防潜力, 目前仍属于探索阶段, 尚需更多的基础研究与临床证据支持。

#### 参考文献

- [1] Tu, W., Zhao, Z., Yin, P., Cao, L., Zeng, J., Chen, H., *et al.* (2023) Estimated Burden of Stroke in China in 2020. *JAMA Network Open*, **6**, e231455. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.1455>
- [2] Cheng, F., Gao, H., Yan, B., Chen, F. and Lei, P. (2025) Triclosan Exposure Potentiates Ischemic Stroke Risk: Multi-Omics Integration and Molecular Docking Unveil Neurotoxic Mechanisms. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **302**, Article 118551. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.118551>
- [3] Abdalkader, M., Siegler, J.E., Lee, J.S., Yaghi, S., Qiu, Z., Huo, X., *et al.* (2023) Neuroimaging of Acute Ischemic Stroke: Multimodal Imaging Approach for Acute Endovascular Therapy. *Journal of Stroke*, **25**, 55-71. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.03286>
- [4] Adams, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., *et al.* (1993) Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, **24**, 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- [5] Gu, Z., Liu, J., Fu, J., *et al.* (2025) The Mechanism by Which FGF23/FGFR-1 Activates NOX2-ROS in Vascular Endothelial Cells in the Context of Severe Heat Stroke-Induced Acute Lung Injury. *Burns Trauma*, **13**, tkae050. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkae050>
- [6] Itoh, N. and Ornitz, D.M. (2011) Fibroblast Growth Factors: From Molecular Evolution to Roles in Development, Metabolism and Disease. *The Journal of Biochemistry*, **149**, 121-130. <https://doi.org/10.1093/jb/mvq121>
- [7] Ursem, S.R., Diepenbroek, C., Bacic, V., Unmehopa, U.A., Eggels, L., Maya-Monteiro, C.M., *et al.* (2021) Localization of Fibroblast Growth Factor 23 Protein in the Rat Hypothalamus. *European Journal of Neuroscience*, **54**, 5261-5271. <https://doi.org/10.1111/ejn.15375>
- [8] Shimada, T., Mizutani, S., Muto, T., Yoneya, T., Hino, R., Takeda, S., *et al.* (2001) Cloning and Characterization of FGF23 as a Causative Factor of Tumor-Induced Osteomalacia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 6500-6505. <https://doi.org/10.1073/pnas.101545198>
- [9] Ho, B.B. and Bergwitz, C. (2021) FGF23 Signalling and Physiology. *Journal of Molecular Endocrinology*, **66**, R23-R32. <https://doi.org/10.1530/jme-20-0178>
- [10] Schjoldager, K.T., Vester-Christensen, M.B., Goth, C.K., *et al.* (2011) A Systematic Study of Site-Specific GalNAc-Type O-Glycosylation Modulating Proprotein Convertase Processing. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 40122-40132. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.287912>
- [11] Tagliabracci, V.S., Engel, J.L., Wiley, S.E., Xiao, J., Gonzalez, D.J., Nidumanda Appaiah, H., *et al.* (2014) Dynamic Regulation of FGF23 by Fam20C Phosphorylation, GalNAc-T3 Glycosylation, and Furin Proteolysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 5520-5525. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402218111>
- [12] Rausch, S. and Föller, M. (2022) The Regulation of FGF23 under Physiological and Pathophysiological Conditions. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **474**, 281-292. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02668-w>
- [13] Hanudel, M.R., Laster, M. and Salusky, I.B. (2018) Non-Renal-Related Mechanisms of FGF23 Pathophysiology. *Current Osteoporosis Reports*, **16**, 724-729. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0492-2>
- [14] Chan, G.C., Divers, J., Russell, G.B., Langefeld, C.D., Wagenknecht, L.E., Hsu, F., *et al.* (2018) FGF23 Concentration and APOL1 Genotype Are Novel Predictors of Mortality in African Americans with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **41**, 178-186. <https://doi.org/10.2337/dc17-0820>
- [15] Krüger-Genge, A., Blocki, A., Franke, R. and Jung, F. (2019) Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 4411. <https://doi.org/10.3390/ijms20184411>
- [16] Lee, C.Y., Wu, S.W., Yang, J.J., *et al.* (2024) Vascular Endothelial Dysfunction Induced by 3-Bromofluoranthene via MAPK-Mediated-NF- $\kappa$ B Pro-Inflammatory Pathway and Intracellular ROS Generation. *Archives of Toxicology*, **98**, 2247-2259. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03751-0>
- [17] Coccione, A.J., Hawes, J.Z., Staiculescu, M.C., Johnson, E.O., Murshed, M. and Wagenseil, J.E. (2018) Elastin,

- Arterial Mechanics, and Cardiovascular Disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **315**, H189-H205. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00087.2018>
- [18] Silswal, N., Touchberry, C.D., Daniel, D.R., McCarthy, D.L., Zhang, S., Andresen, J., *et al.* (2014) FGF23 Directly Impairs Endothelium-Dependent Vasorelaxation by Increasing Superoxide Levels and Reducing Nitric Oxide Bioavailability. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **307**, E426-E436. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00264.2014>
- [19] Guo, L.W., Wang, Y.K., Li, S.J., Yin, G.T. and Li, D. (2023) Elevated Fibroblast Growth Factor 23 Impairs Endothelial Function through the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **30**, 138-149. <https://doi.org/10.5551/jat.63460>
- [20] Mirza, M.A.I., Larsson, A., Lind, L. and Larsson, T.E. (2009) Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Is Associated with Vascular Dysfunction in the Community. *Atherosclerosis*, **205**, 385-390. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.001>
- [21] Libby, P., Ridker, P.M. and Hansson, G.K. (2009) Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 2129-2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>
- [22] Freise, C., Jernej, T., Metzkow, S., Schnorr, J. and Taupitz, M. (2025) Fibroblast Growth Factor-23 Remodels Vascular Extracellular Matrix via Glycosaminoglycan Induction: Implications for Calcification in Chronic Kidney Disease. *Renal Failure*, **47**, Article 2567528. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2025.2567528>
- [23] Purnomo, E., Emoto, N., Nugrahaningsih, D.A.A., Nakayama, K., Yagi, K., Heiden, S., *et al.* (2013) Glycosaminoglycan Overproduction in the Aorta Increases Aortic Calcification in Murine Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association*, **2**, e000405. <https://doi.org/10.1161/jaha.113.000405>
- [24] Vogt, I., Haffner, D. and Leifheit-Nestler, M. (2019) FGF23 and Phosphate-Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins*, **11**, Article 647. <https://doi.org/10.3390/toxins11110647>
- [25] Wungu, C.D.K., Susilo, H., Alsagaff, M.Y., Witarto, B.S., Witarto, A.P., Pakpahan, C., *et al.* (2024) Role of Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in Arterial Calcification, Thickness, and Stiffness: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 5712. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56377-8>
- [26] Bi, J., Zheng, M., Li, K., Sun, S., Zhang, Z., Yan, N., *et al.* (2024) Relationships of Serum FGF23 and  $\alpha$ -Klotho with Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02205-2>
- [27] Lutsey, P.L., Alonso, A., Selvin, E., Pankow, J.S., Michos, E.D., Agarwal, S.K., *et al.* (2014) Fibroblast Growth Factor-23 and Incident Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Cardiovascular Mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Heart Association*, **3**, e000936. <https://doi.org/10.1161/jaha.114.000936>
- [28] Marebwa, B.K., Adams, R.J., Magwood, G.S., Kindy, M., Wilmskoetter, J., Wolf, M., *et al.* (2018) Fibroblast Growth Factor23 Is Associated with Axonal Integrity and Neural Network Architecture in the Human Frontal Lobes. *PLOS ONE*, **13**, e0203460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203460>
- [29] 孟丽霞, 郝海涛, 申红梅. FGF23、ANGPTL4、Apelin-13 与急性缺血性脑卒中患者病情及溶栓治疗短期预后的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2024, 16(2): 308-312.
- [30] Liu, M., Xia, P., Tan, Z., Song, T., Mei, K., Wang, J., *et al.* (2022) Fibroblast Growth Factor-23 and the Risk of Cardiovascular Diseases and Mortality in the General Population: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 989574. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.989574>
- [31] Zheng, K., Lin, L., Cui, P., Liu, T., Chen, L., Yang, C., *et al.* (2020) Association of Fibroblast Growth Factor 23 with Ischemic Stroke and Its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 608517. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.608517>
- [32] 李丹丹. 成纤维细胞生长因子 23 与缺血性脑卒中的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 延吉: 延边大学, 2019.
- [33] Wright, C.B., Dong, C., Stark, M., Silverberg, S., Rundek, T., Elkind, M.S.V., *et al.* (2014) Plasma FGF23 and the Risk of Stroke: the Northern Manhattan Study (NO-MAS). *Neurology*, **82**, 1700-1706. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000410>
- [34] Panwar, B., Jenny, N.S., Howard, V.J., Wadley, V.G., Muntner, P., Kissela, B.M., *et al.* (2015) Fibroblast Growth Factor 23 and Risk of Incident Stroke in Community-Living Adults. *Stroke*, **46**, 322-328. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.007489>
- [35] Figurek, A., Rroji, M. and Spasovski, G. (2023) FGF23 in Chronic Kidney Disease: Bridging the Heart and Anemia. *Cells*, **12**, Article 609. <https://doi.org/10.3390/cells12040609>
- [36] Wright, C.B., Shah, N.H., Mendez, A.J., DeRosa, J.T., Yoshita, M., Elkind, M.S.V., *et al.* (2016) Fibroblast Growth Factor 23 Is Associated with Subclinical Cerebrovascular Damage: The Northern Manhattan Study. *Stroke*, **47**, 923-928. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.012379>