

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.03.037
网络首发 https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250207.1724.011(2025-02-07)

IP3R 钙离子通道与呼吸系统相关疾病的研究进展*

谢欣芸¹,黄 燕¹,党 傲¹,花 荣¹,张家春¹,杨 朝^{2△}
(1.成都市第六人民医院呼吸肿瘤科,成都 610051;2.南京医科大学附属苏州科技学院
医院呼吸科,江苏苏州 215153)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺动脉高压等多种呼吸系统疾病的发病机制至今仍不完全清楚,但越来越多的研究发现,钙离子通道在上述呼吸系统疾病的发病机制中具有重要作用。钙离子作为重要的第二信使,能够参与人体内众多的生理和病理过程。研究表明 1,4,5-三磷酸肌醇受体(IP3R)通道主要参与钙离子浓度和分布的平衡,当平衡被打破,便可导致慢性阻塞性肺疾病、哮喘等呼吸系统疾病发生,而 IP3R 通道在呼吸系统疾病中的作用仍需进一步探索。

[关键词] 钙离子;1,4,5-三磷酸肌醇受体;呼吸系统疾病

[中图法分类号] R56 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2025)03-0770-05

Research advances in IP3R calcium ion channels and respiratory
system-related diseases*

XIE Xinyun¹,HUANG Yan¹,DANG Ao¹,HUA Rong¹,ZHANG Jiachun¹,YANG Zhao^{2△}
(1. Department of Respiratory and Oncology, Chengdu Sixth People's Hospital, Chengdu,
Sichuan 610051, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Suzhou Science and Technology
City Hospital Affiliated with Nanjing Medical University, Suzhou, Jiangsu 215153, China)

[Abstract] The pathogenesis of respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, and pulmonary hypertension remains incompletely understood. However, accumulating evidence suggests that calcium ion channels play a critical role in these disorders. As a key second messenger, calcium ions regulates diverse physiological and pathological processes. Studies indicate that calcium ion homeostasis, including their concentration and distribution and spatial distribution is mediated primarily through inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP3R) channel. Disruption of this homeostasis may contribute to the development of COPD, asthma, and other respiratory diseases. Nevertheless, the role of IP3R channels in respiratory diseases require further investigation.

[Key words] calcium ion; inositol 1,4,5-trisphosphate receptor; respiratory diseases

钙离子是人体重要的第二信使,生理条件下,其浓度和分布处于动态平衡,即处于钙稳态。钙稳态失衡可参与调节基因转录、细胞增殖、迁移和死亡。目前越来越多的证据表明,钙离子释放与储存的平衡失衡可致细胞功能障碍及代谢紊乱,这是已知慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)、哮喘、肺癌等呼吸系统疾病发生发展的基础。细胞质内游离钙离子源于细胞外钙离子内流、细胞内钙离子释放,而目前认为以细胞内钙离子释放为主。肌浆网/内质网分别是肌肉和非肌肉真核细胞中的主要细胞内钙库。多种物理和化学信号激活的

钙离子释放通道主要包括兰尼碱受体和 1,4,5-三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, IP3R),无论哪种通道释放异常,均可导致疾病的发生与发展。而 IP3R 是肌浆网/内质网上表达最为广泛的钙离子释放通道^[1],因此,阐明钙离子通道的调控机制是揭露生命过程调控规律和钙稳态的基本环节之一。本文就 IP3R 钙离子通道在呼吸系统疾病中的研究进展做一概述。

1 IP3R 的分子结构

IP3R 相对分子质量约为 260×10³,是一种包含 4 种糖蛋白的四聚体蛋白质受体通道,其中每个单体含多个结构域:N 末端区域的耦合或抑制结构域、1,4,5-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81560014);江苏省自然科学基金项目(BK20201183);江苏省“双创人才”项目(JSSCRC2021568)。
△ 通信作者, E-mail: greentree66611@sina.com.

三磷酸肌醇(inositol1,4,5-trisphosphate,IP3)结合结构域、中心耦合或转导结构域、六跨膜螺旋和羧基末端结构域,这些结构域共同参与细胞内钙离子储存调节。IP3R通道蛋白包括 N-末端和 C-末端尾部在内的约 90%蛋白质序列位于胞质内,其余大部分嵌入内质网膜中,外形酷似方形蘑菇,直径约为 25 nm 的帽状物延伸至胞质溶胶中约 13 nm,蘑菇茎的大部分嵌入内质网膜中,确保附属蛋白的附着和钙离子迅速有效通过。

截至目前,IP3R 家族已经鉴定出包含 IP3R1、IP3R2、IP3R3 3 种类型通道,这 3 种类型通道由约 70%同源性氨基酸序列编码,由于这种高度同源性,同种类型具有组装成同源或异源四聚体以形成功能通道的特性^[2],共同负责细胞内钙离子信号产生。目前研究已发现 IP3R1、IP3R3 在静息状态下结构相似,但激活和调节机制不同^[3-4]。研究表明,IP3R 亚型具有不同的机制来感知来自不同信号的刺激并调节不同的相互作用分子。尽管 3 种 IP3R 亚型的 IP3 结合核心对 IP3 的亲合力相似,但对 IP3 (IP3R2 > IP3R1 > IP3R3)及钙离子(IP3R3 > IP3R2 > IP3R1)敏感度存在差异^[5-6]。IP3R 3 种亚型主要存在于不同的组织细胞中,IP3R1 在神经元,IP3R2 在肝脏和肌肉细胞,IP3R3 在大多数培养的细胞中表达^[7]。

2 IP3R 的功能特性

文献报道,细胞内钙稳态破坏与 COPD、哮喘、肺癌等多种呼吸系统疾病的病理过程相关。静息状态下,细胞质钙离子浓度比细胞外钙离子浓度低。内质网是细胞内重要的钙离子储存器,可积累钙离子并维持高于细胞质钙离子浓度^[8],主要是依赖内质网/肌浆网上的 ATP 酶摄取钙离子,兰尼碱受体及 IP3R 是存在于内质网的钙离子释放通道^[9]。IP3R 最为常见,存在于包括气道平滑肌、肺血管平滑肌在内的几乎所有人体细胞中。

IP3R 可精准反映细胞对钙离子的调控。其调控因子包括 IP3、ATP、钙离子及活性氧等^[10]。其中 IP3 是主要调节因子,参与 IP3R 对钙离子浓度的调控,直接影响钙稳态。IP3 主要是由磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸在磷脂酶 C 介导的水解下产生^[11]。当细胞响应外界(如炎症反应、缺氧等)刺激信号时,IP3R 在细胞质侧结合 IP3,结合后钙离子通路开放,细胞内储存的钙离子迅速释放,这导致细胞质中钙离子浓度升高,同时导致其他细胞器(包括线粒体和溶酶体)钙离子浓度升高^[12]。这一系列活动不仅出现于刺激条件下,即使在基础状态、非刺激条件下,许多细胞也显示出低水平的 IP3 介导的信号传导。这是由于内质网释放钙离子后使钙离子通道蛋白 1 激活,从而导致钙池操纵钙离子内流^[13-15]。

3 IP3R 与相关疾病

3.1 COPD 与 IP3R

COPD 是一种常见的呼吸系统慢性疾病,已知由慢性炎症、氧化应激反应介导气道舒张及收缩异常而发病。COPD 的病因及发病机制尚未完全明确,目前认为吸烟是其主要诱因,烟雾刺激可能导致气道炎症持续存在,慢性炎症导致的气道壁损伤是 COPD 发生发展的主要病理过程。ZHANG 等^[10]通过分析 IP3R 基因的表达,明确了 IP3R 在吸烟诱导的 COPD 患者中的表达,与非吸烟者相比,吸烟导致的 COPD 患者 IP3R mRNA 表达水平降低。同时发现 IP3R 缺失可增加炎症相关细胞因子水平,包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-4 和 IL-6。这可能进一步加重 COPD 患者气道黏膜损伤。因此,IP3R 基因可作为 COPD 治疗的潜在靶点。

COPD 的发病与氧化/抗氧化失衡密切相关^[16-17]。IP3R 相关钙信号传导参与人类内皮细胞的氧化应激过程,该过程可能是由 IP3R 诱导的钙离子释放变化引起线粒体活性氧产生,从而导致氧化应激增加。IP3R 基因沉默可明显增加活性氧的形成及过氧化氢酶活性,降低超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性^[10]。IP3R 氧化还原敏感性通过产生正反馈来增强氧化损伤,从而加速线粒体活性氧产生,并增加内质网钙离子的释放和线粒体钙离子负荷^[18-19]。由此可见,IP3R 在 COPD 慢性炎症及氧化应激反应中发挥重要的作用,但具体机制仍需进一步阐明。

3.2 哮喘与 IP3R

哮喘是一种以气道超敏反应和重塑为特征的慢性炎症性疾病。现有证据表明,钙离子缓冲、肌浆网/内质网功能、钙离子内流、细胞增殖与钙稳态密切相关,而在哮喘中常发生钙稳态紊乱^[20]。气道平滑肌细胞内钙离子浓度升高是平滑肌细胞收缩、哮喘气道高反应性、气道重塑的重要决定因素。

封婷婷^[21]在对比哮喘组和正常组大鼠气道平滑肌 IP3R 各亚型 mRNA 水平发现,IP3R1 mRNA 水平在哮喘组明显升高,而 IP3R2、IP3R3 水平在两组间差异无统计学意义,表明 IP3R1 可能与哮喘气道重塑相关。HUANG 等^[22]在 IL 刺激的原代人支气管平滑肌细胞和尘螨致敏的哮喘模型中发现,IP3R 的 mRNA 和蛋白水平均升高。上调 IP3R 增强了反映刺激的细胞内钙离子释放,这有助于哮喘患者气道重塑。IP3 水平可能受到 IP3-5-磷酸酶的调节,这间接影响了 IP3R 通道介导的钙离子释放。当 IP3 水平升高时,介导的钙离子释放增加,从而导致气道重塑,NARAYANAN 等^[23]的研究证实了这一点。基于上述理论基础,寻找 IP3R 治疗靶点以缓解哮喘气道重

塑和气道高反应性十分重要。LI 等^[24]在对比神经激肽-1 受体拮抗剂 WIN62577 诱导前后哮喘大鼠模型平滑肌细胞中 IP3R mRNA 水平发现,诱导前气道平滑肌细胞中 IP3R mRNA 的表达与对照组无差异,而诱导后气道平滑肌细胞中 IP3R mRNA 的表达降低。结果表明,神经激肽-1 受体拮抗剂 WIN62577 可以降低气道平滑肌细胞钙浓度,抑制气道平滑肌细胞增殖和迁移,因此可能有助于缓解哮喘气道重塑和气道高反应性,这为哮喘的防治提供了理论基础。

3.3 PAH 与 IP3R

PAH 是由多种病因所导致的肺血管结构或功能改变,引起肺血管阻力及肺动脉压力升高的临床、病理生理综合征^[25]。缺氧性肺动脉高压持续低氧影响了内皮细胞代谢和运输功能,促进血栓形成、炎症发生、血管通透性增加。目前所知的发病机制主要是肺动脉内皮和肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PSMCs)功能障碍导致肺动脉张力改变,远端肺血管阻塞和重塑^[26]。这可能是由于 PSMCs 内钙离子浓度增加导致。IP3R 是细胞内驻留在肌浆网/内质网上的钙离子释放的主要通道,有助于 PSMCs 释放、消耗储存的钙离子。研究表明 IP3R2 主要存在肝脏和肌肉细胞,IP3R3 在大多数培养的细胞包括 PSMCs 中表达^[7,27]。SHIBATA 等^[28]在缺氧诱导的肺动脉高压小鼠模型中发现 IP3R2 仅存在于 PSMCs 中,而不存在于支气管平滑肌和肺动脉内皮细胞中。同时发现在缺氧时 PSMCs 钙离子内流明显增加,并且在 IP3R2^{-/-} PSMC 中比野生型 PSMC 中增加更显著。作者同时发现 IP3R2 对小鼠 PSMC 中的钙库操纵钙离子内流进行负向调节,表明 IP3R2 的存在可以通过调节钙库操纵钙离子内流来防止实验性 PAH 的发展。钙离子的耗竭可激活钙库调控的钙通道,而 IP3R 的异常激活可导致钙库调控的钙通道开放,这可能与肺动脉高压的形成有关^[29]。YADAV 等^[30]发现 PSMCs 中 IP3R1 的敲除减弱了急性肺缺血血管收缩时的细胞内钙离子内流。在持续低氧诱导下,明显上调了 IP3R3 在人、大鼠及小鼠肺动脉内皮细胞中表达水平。同时敲除 IP3R3 基因后,小鼠肺血管壁厚度明显低于对照组,这说明 IP3R3 可能参与了 PAH 发生发展的分子调控途径,影响了肺血管的正常生理功能^[31]。

PSMCs 的凋亡和增殖异常是肺动脉高压进展的主要原因。而 IP3R 钙离子通道可能是 PSMCs 的凋亡和增殖等病理生理过程的核心,研究表明,IP3R 的 3 种亚型可能是由内质网-线粒体连接复合物、与凋亡相关的下游钙离子依赖性信号通路、与 Bcl-2 家族之间复杂的相互作用下介导的关键促凋亡

调节因子^[32]。细胞凋亡本身可能也是一种刺激信号以调节 IP3R。这为以后研究 IP3R 在 PSMCs 中的作用机制提供了另一种思路。

3.4 肺癌

肺癌是呼吸系统的一种恶性肿瘤,在肺组织细胞癌变过程中,癌细胞可通过磷酸化/去磷酸化等翻译后修饰来阻止细胞凋亡,同时也能通过减少促进凋亡所需的钙离子来逃避细胞凋亡。已知 IP3R 常受到磷酸化/去磷酸化影响该通道的开放/关闭。IP3R 表达受损、突变或蛋白质错位可能导致各种致癌信号通路重塑,从而改变钙离子稳态,维持肿瘤的生长和转移^[33]。同时许多癌症中发现了 IP3R 活性的改变和/或 IP3R 表达谱的重塑。但目前并无太多文献对 IP3R 在肺癌中的作用进行阐述,因此未来可基于 IP3R 在肺平滑肌的作用,进一步阐明该通道在肺癌中的作用。

3.5 肺炎

肺炎是由于各种病原微生物感染肺实质引起的肺部炎症介质释放导致的一种呼吸系统疾病,IP3R/钙离子失调是一种重要的炎症信号,例如 MENDEZ 等^[34]的研究表明,PLC/IP3R 信号通路激活增加了细菌感染后的 NOD1 炎症反应。

内质网钙稳态对于维持足够的储存钙以确保适当的蛋白质折叠和运输至关重要。当内质网中的钙离子浓度较低时,大多数依赖钙离子的内质网伴侣失去活性,从而导致内质网应激。YE 等^[35]发现高潮气量诱导的 IP3R 病理活性可能是由内质网释放钙离子至细胞质,从而引发细胞质中钙离子超载导致。新型冠状病毒介导包括肺部在内的多脏器过度炎症和免疫失调,导致“细胞因子风暴”,GUIZHEN 等^[36]发现新型冠状病毒感染自身抗体通过 PLC/IP3R/Ca²⁺途径激活,但未阐明激活的相关机制。而作者认为可能是 IP3R/钙离子失调导致内质网应激,激活肺细胞中的核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)炎症途径,进而通过 IP3R 持续异常释放钙离子导致细胞损伤,甚至死亡。

综上所述,IP3R 作为主要的钙离子信号通道,在 COPD、哮喘、PAH 等呼吸系统疾病中发挥重要作用,但因其作用机制复杂,仍有很多尚待解决的问题。而 IP3R 本身及其配体有可能是预防及治疗呼吸系统疾病的潜在治疗靶点。目前需要更多的研究去了解 IP3R 与呼吸系统疾病发病及疾病进展的机制,对呼吸系统的疾病的治疗及预防有着重要的意义。

参考文献

[1] ZHANG X, HUANG R, ZHOU Y, et al. IP3R

- channels in male reproduction[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9179.
- [2] AHUMADA-CASTRO U, BUSTOS G, SILVAP-AVEZ E, et al. In the right place at the right time: regulation of cell metabolism by IP3R-mediated inter-organelle Ca^{2+} fluxes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 629522.
- [3] FAN G, BAKER M. L, WANG Z, et al. Gating machinery of InsP3R channels revealed by electron cryomicroscopy [J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 336-341.
- [4] PAKNEJAD N, HITE R K. Structural basis for the regulation of inositol trisphosphate receptors by Ca^{2+} and IP3[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2018, 25(8): 660-668.
- [5] PROLE D L, TAYLOR C W. Structure and function of IP3 receptors[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(4): a035063.
- [6] TU H, WANG Z, BEZPROZVANNY I. Modulation of mammalian inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor isoforms by calcium: a role of calcium sensor region[J]. *Biophys J*, 2005, 88: 1056-1069.
- [7] 靳佳音, 王悦怡, 曾燕. 1, 4, 5-三磷酸肌醇受体参与神经退行性疾病发生的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2020, 51(6): 453-458.
- [8] 叶柳. IP3R/ Ca^{2+} 介导内质网应激和线粒体功能障碍在 VILI 中的作用机制[D]. 南宁: 广西医科大学, 2024. .
- [9] TOPRAK U, DOGAN C, HEGEDUS D. A Comparative perspective on functionally-related, intracellular calcium channels: the insect ryanodine and inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1031.
- [10] ZHANG Q, LI W, AYIDAERHAN N, et al. IP3R attenuates oxidative stress and inflammation damage in smoking-induced COPD by promoting autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(13): 6174-6187.
- [11] SANTULLI G, NAKASHIMA R, YUAN Q. In-tracellular calcium release channels: an update[J]. *J Physiol*, 2017, 595: 3041-3051.
- [12] KANIA E, ROEST G, VERVLiet T, et al. IP receptor-mediated calcium signaling and its role in autophagy in cancer[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 140.
- [13] PRINS D, MICHALAK M. STIM1 is cleaved by calpain [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(21): 3294-3301.
- [14] SRIVATS S, BALASURIYA D, PASCHE M, et al. Sigmal receptors inhibit store-operated Ca^{2+} entry by attenuating coupling of STIM1 to Orai1[J]. *J Cell Biol*, 2016, 213(1): 65-79.
- [15] VAN VLIET A R, GIORDANO F, GERLO S, et al. The ER stress sensor PERK coordinates ER-plasma membrane contact site formation through interaction with filamin-A and F-actin remodeling[J]. *Mol Cell*, 2017, 65(5): 885-899.
- [16] ZHUAN B, WANG X, WANG M D, et al. Hypoxia induces pulmonary artery smooth muscle dysfunction through mitochondrial fragmentation-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23): 23684-23697.
- [17] 袁雪枚, 崙冰, 杨朝, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清活性氧和硫化氢水平及肺组织还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶 4 和胱硫醚 γ 裂解酶表达及其意义[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(10): 1-10.
- [18] LUCIANI D S, GWIAZDA K S, YANG T L, et al. Roles of IP3R and RyR Ca^{2+} channels in endoplasmic reticulum stress and beta-cell death [J]. *Diabetes*, 2009, 58: 422-432.
- [19] LOCK J T, SINKINS W G, SCHILLING W P. Protein S-glutathionylation enhances Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release via the IP3 receptor in cultured aortic endothelial cells [J]. *J Physiol*, 2012, 590: 3431-3447.
- [20] ZHAO C, WU A Y, YU X, et al. Microdomain elements of airway smooth muscle in calcium regulation and cell proliferation[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(2): 1-9.
- [21] 封婷婷. 姜黄素通过 IP3R 途径抑制哮喘大鼠气道重塑的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [22] HUANG A S, TONG B C, HUNG H C, et al. Targeting calcium signaling by inositol trisphosphate receptors: a novel mechanism for the anti-asthmatic effects of *outtuynia cordata* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114935.
- [23] NARAYANAN D, ADEBIYI A, JAGGAR JH. Inositol trisphosphate receptors in smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(11): H2190-2210.

[24] LI M,SHANG YX,WEI B,et al. The effect of substance P on asthmatic rat airway smooth muscle cell proliferation, migration, and cytoplasmic calcium concentration in vitro[J]. J Inflamm (Lond),2011,8(1):18.

[25] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等. 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. 中华医学杂志,2021,101(1):11-51.

[26] MASSON B,MONTANI D,HUMBERT M,et al. Role of store-operated Ca^{2+} entry in the pulmonary vascular remodeling occurring in pulmonary arterial hypertension[J]. Biomolecules, 2021,11(12):1781.

[27] WOJCIKIEWICZ R J. Type I , II ,and III inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors are unequally susceptible to down-regulation and are expressed in markedly different proportions in different cell types[J]. J Biol Chem,1995,270 (19):11678-11683.

[28] SHIBATA A, UCHIDA K, KODO K, et al. Type 2 inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor inhibits the progression of pulmonary arterial hypertension via calcium signaling and apoptosis[J]. Heart Vessels,2019,34(4):724-734.

[29] ZHENG Y,YUAN P,ZHANG Z,et al. Fatty oil of descurainia sophia nanoparticles improve monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats through PLC/IP3R/ Ca^{2+} signaling pathway[J]. Int J Nanomedicine,2023,18:7483-7503.

[30] YADAV V R, SONG T, MEI L, et al. PLC γ 1-

PKC ϵ -IP3R1 signaling plays an important role in hypoxia-induced calcium response in pulmonary artery smooth muscle cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2018,314(5): L724-735.

[31] 郭欣月. IP3R3 通过线粒体功能介导间充质转化影响肺动脉高压[D]. 咸阳:西北农林科技大学, 2023.

[32] JOSEPH S K, HAJNÓCZKY G. IP3 receptors in cell survival and apoptosis: Ca^{2+} release and beyond[J]. Apoptosis,2007,12(5):951-968.

[33] PATERGNANI S,DANESE A,BOUHAMIDA E,et al. Various aspects of calcium signaling in the regulation of apoptosis,autophagy,cell proliferation,and cancer[J]. Int J Mol Sci,2020,21 (21):8323.

[34] MENDEZ J M,KOLORA L D,LEMON J S,et al. Activation of the endoplasmic reticulum stress response impacts the NOD1 signaling pathway[J]. Infect Immun,2019,87(8):e00826-18.

[35] YE L,ZENG Q,LING M,et al. Inhibition of IP3R/ Ca^{2+} dysregulation protects mice from ventilator-induced lung injury via endoplasmic reticulum and mitochondrial pathways [J]. Front Immunol,2021,12:729094.

[36] GUIZHEN F,BAKER M L,ZHAO W,et al. Gating machinery of InsP3R channels revealed by electron cryomicroscopy[J]. Nature,2015, 527(7578):336-341.

(收稿日期:2024-05-28 修回日期:2024-09-28)
(编辑:唐 璞)

(上接第 769 页)

[36] MACKEY E E,DORE F J,KELLY J F,et al. Ligamentum teres cardiopexy for post vertical sleeve gastrectomy gastroesophageal reflux[J]. Surg Endosc,2023,37(9):7247-7253.

[37] NARBONA B,OLAVARRIETA L,LLORIS J M,et al. Treatment of gastroesophageal reflux by pexis to the round ligament:report of 100 operated patients with 16 to 23 year follow-up [J]. Chirurgie,1990,116(2):201-210.

[38] RUNKEL A,SCHEFFEL O,MARJANOVIC G,et al. The new interest of bariatric surgeons in the old ligamentum teres hepatis[J]. Obes Surg,2020,30(11):4592-4598.

[39] MARTINEZ C J,DE LA CRUZ V F,GOMEZ R P,et al. Ligamentum teres cardiopexy might not prevent gastro-esophageal reflux after laparoscopic sleeve gastrectomy: case series [J]. Obes Surg,2023,33(3):965-968.

[40] GERO D,RIBEIRO-PARENTI L,ARAPIS K, et al. Sleeve gastrectomy combined with the simplified hill repair in the treatment of morbid obesity and gastro-esophageal reflux disease: preliminary results in 14 patients[J]. World J Surg,2017,41(4):1035-1039.

(收稿日期:2024-08-22 修回日期:2024-12-16)
(编辑:唐 璞)