

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.17.006

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240617.1545.021\(2024-06-17\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240617.1545.021(2024-06-17))

急性心肌梗死患者外周血内皮细胞微粒中 miR-126 与 ICAM-1 的诊断价值研究*

尼格热·阿力木,卡迪尔亚·依布拉音,帕丽达·玉山江,马艺萍,马清玉,
阿卜拉江·艾合麦提,吐尔孙阿依·依斯米提拉,穆叶赛·尼加提[△]
(新疆维吾尔自治区人民医院急救中心,乌鲁木齐 830001)

[摘要] **目的** 研究急性心肌梗死(AMI)患者的外周血内皮细胞微粒(EMPs)中的微小 RNA-126(miR-126)与细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的诊断价值。**方法** 选取 2021 年 9 月至 2022 年 9 月该院明确诊断为 AMI 患者 45 例作为 AMI 组,另从同一年龄段、性别的健康体检者中选取 45 例作为对照组。在进行冠状动脉造影之前,收集患者的外周血,采用流式细胞术对 EMPs 进行定性和定量分析。分别采用荧光定量 PCR 和 ELISA 检测 EMPs 中的 miR-126 和 ICAM-1 表达水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估相关指标对 AMI 的诊断价值。**结果** 两组研究对象在性别、年龄、BMI 一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组 PLT、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)等生化指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。AMI 组 miR-126 表达水平低于对照组,ICAM-1 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 logistic 回归结果显示,miR-126、ICAM-1 及 CK-MB 与 AMI 的发生存在独立相关性($P<0.05$)。miR-126 对 AMI 诊断的 ROC 曲线 AUC 为 0.813(95%CI:0.725~0.903, $P<0.001$),ICAM-1 为 0.848(95%CI:0.764~0.933, $P<0.001$),miR-126 与 ICAM-1 联合诊断的 AUC 为 0.922(95%CI:0.870~0.946, $P<0.001$)。**结论** miR-126 和 ICAM-1 在 EMPs 中的表达水平和 AMI 存在独立相关性,两者对 AMI 均有诊断价值。

[关键词] 急性心肌梗死;内皮细胞微粒;miR-126;ICAM-1

[中图法分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)17-2588-05

Study on diagnostic value of miR-126 and ICAM-1 in peripheral blood endothelial cell particles of patients with acute myocardial infarction*

Nigere Alimu, Kadierya Yibulayin, Palida Yujiangshan, MA Yiping, MA Qingyu,
Abulajiang Aihemaiti, Tuersunayi Yisimitila, MUYESAI Nijiati[△]
(Emergency Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital,
Urumqi, Xinjiang 830001, China)

[Abstract] **Objective** To study the diagnostic value of miR-126 and ICAM-1 in peripheral blood endothelial microparticles(EMPs) of the patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 45 patients with definitely diagnosed AMI in this hospital from September 2021 to June 2022 were selected as the AMI group. Other 45 healthy subjects in the same age group and sex were selected as the control group. Before coronary angiography, the patient's peripheral blood was collected, and the flow cytometry was used to conduct the qualitative and quantitative analysis on EMPs. The expression levels of miR-126 and ICAM-1 in EMPs were determined by using fluorogenic quantitative PCR and ELISA. The receiver operating characteristic (ROC) curve was adopted to evaluate the diagnostic value of the related indicators for AMI. **Results** There was no statistically significant difference in the general data such as age, gender and BMI between the two groups ($P>0.05$). The biochemical indicators such as PLT, BUN, TC, TG and HDL-C had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). The expression level of miR-126 in the AMI group was significantly lower than that in the control group, the expression level of ICAM-1 in the AMI group was higher than that in the control group, and the differences were not statistically significant ($P<0.05$). The miR-126 expression level in the AMI group was lower than that in the control group, the ICAM expression level was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The multivariate logistic regression results

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82060076)。[△] 通信作者, E-mail: muyassar11@aliyun.com。

showed that miR-126, ICAM-1 and CK-MB had the independent correlation with the AMI occurrence ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of mir-126 for diagnosing AMI was 0.813 (95%CI: 0.725–0.903, $P < 0.001$), which of ICAM-1 was 0.848 (95%CI: 0.764–0.933, $P < 0.001$), and which of miR-126 and ICAM-1 combination diagnosis was 0.922 (95%CI: 0.870–0.946, $P < 0.001$). **Conclusion** The miR-126 and ICAM-1 expression levels in EMPs have the independent correlation with AMI, and the both have the diagnostic value for AMI.

[Key words] acute myocardial infarction; endothelial cell particles; miR-126; ICAM-1

心血管疾病是全球范围内导致人类死亡的主要因素之一,其中有 85% 的死亡是由急性脑血管和冠状动脉事件,尤其是急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)引起。即使患者接受了及时的再灌注疗法,AMI 的病死率和患病率依然居高不下,特别是在急性事件发生后的第一年,患者的病死率和患病率分别高达 7% 和 22%^[1]。因此,对于 AMI 后的短期和长期不良事件,持续地优化和确定新的预测指标显得尤为紧迫^[2]。

早期研究表明^[3],健康人的血浆中存在内皮细胞微粒(endothelial microparticles, EMPs)^[4], EMPs 的数量在一系列影响血管壁的临床疾病中会明显增加,多种微 RNA(microRNA, miRNA)和蛋白质被 EMPs 携带进入目标细胞并进行调节功能^[5]。此外,EMPs 在微观层面的通信和化合物交换方面也展现出复杂功能^[6]。这些都说明它可能参与机体许多病理过程,特别是与心血管疾病关系密切,而具体作用机制尚未完全阐明。miRNA 属于短的非编码 RNA 类别,通过在转录后的阶段触发翻译抑制或 RNA 降解来影响基因的表达。目前,研究人员在人类和动物体内已经鉴定出数千个 miRNA,其中多达 150 个 miRNA 在心血管疾病和其他多种疾病的发病过程中发挥了关键作用^[7]。miR-126 属于内皮特异性 miRNA,对内皮细胞的多种功能,包括血管生成、血管修复、炎症激活和凋亡等,都会发挥了调节作用^[8]。miR-126 水平在大多数心血管疾病和动脉粥样硬化患者中下调,并且 miR-126 的过度表达对大多数心血管疾病模型有利^[9]。miR-126 在 EMPs 中的表达水平与急性冠状动脉综合征的发病存在独立相关性,并且与患者的冠状动脉狭窄程度相关^[10]。在已确定的冠状动脉疾病患者的前瞻性队列中^[11],细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)可作为预测未来可能的致命心血管事件的独立指标。在啮齿动物模型中^[12],循环中 ICAM-1 水平升高是预测颈动脉粥样硬化和冠心病发生的独立危险因素,且 ICAM-1 水平与动脉粥样硬化的进展相关。基于此,笔者研究了外周血 EMPs 中的 miR-126 与 ICAM-1 的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 9 月至 2022 年 9 月本院明确诊断为 AMI 患者 45 例作为 AMI 组,另从同一年龄段、性别的健康体检者中选取 45 例作为对照组。纳入标准:根据欧洲心脏病学会发布的 2023 年版《急性冠状动脉综合征管理指南》诊断标准^[13]确诊为 AIM。测量心脏生物标志物(首选肌钙蛋白),选取至少有 1 条超过参考上限 99% 或至少包括下述 1 种情况:(1)心肌缺血体征;(2)心电图体现为 ST 段弓背向上抬高,新发的 ST 段压低或 T 波低平、倒置;(3)有病理性 Q 波;(4)新出现的心肌丢失或局部室壁运动异常的影像证据;(5)血管造影发现冠状动脉内血栓。排除标准:(1)存在先天性心脏病、恶性心律失常和瓣膜病;(2)存在造血系统疾病;(3)存在严重的肝脏和肾脏损伤;(4)存在自身免疫性疾病;(5)存在感染病;(6)近期发生 AMI;(7)没有接受冠状动脉造影检查和没有获得医生的授权。本研究已通过本院伦理委员会审批[审批号:KY2020041046]。

1.2 方法

1.2.1 样本收集

样本被分为 3 个部分,并存放在含有乙二胺四乙酸的容器中进行冷藏。在常温条件下,离心机以 2 000 r/min 离心处理 20 min,将样本分装并存放在 -80°C 的冰箱中备用。

1.2.2 资料收集

收集两组研究对象的一般资料,包括性别、年龄、吸烟史等,计算 BMI;患者入心脏导管室前采集静脉血检测 PLT、D-二聚体、肌酸激酶同工酶(creatinase-MB, CK-MB)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)等生化指标,同时收集冠状动脉造影结果。

1.2.3 外周血检测

采用流式细胞术对 EMPs 进行定性和定量分析。首先将样本转移到流式试管内,计算 EMPs 的数量;在常温条件下,EMPs 中加入 CD31 抗体并在避光条件下孵育 30 min。加入磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)稀释 EMPs,再对 EMPs 的相对水

平进行检测。采用荧光定量 PCR 技术来检测 EMPs 中的 miR-126 表达水平。采用 ELISA 检测 EMPs 中的 ICAM-1 表达水平。从两组受试者的外周血中提取 EMPs,将其包被液稀释并加入酶标板中过夜。洗板液清洗后,加入 PBS 进行稀释,并加入抗 ICAM-1 抗体,放置在恒温培养箱中 60 min 后洗板 3 次,加入酶标抗体辣根过氧化物酶孵育并洗板 3 次,加入底物显色液和终止液,使用酶标仪在 492 nm 波长下测定吸光度 $[A(492)]$,绘制标准曲线计算相应浓度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行数据处理。满足正态分布和方差齐性检验的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。不符合正态分布和方差齐性的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。

采用单因素、多因素 logistic 回归分析相关影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线和曲线下面积(area under the curve, AUC)分析预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般资料比较

两组研究对象在性别、年龄、BMI 等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);AMI 组的吸烟史比例高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 组 D-二聚体、CK-MB、LDL-C、LDH 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 PLT、BUN、TG、TC、HDL-C 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 AMI 组及对照组患者一般资料和生化指标比较

项目	AMI 组($n=45$)	对照组($n=45$)	$t/Z/\chi^2$	P
性别 $[n(\%)]$			2.344	0.126
男	32(64.0)	25(50.0)		
女	13(26.0)	20(40.0)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	58.40 \pm 13.74	54.69 \pm 9.21	1.505	0.136
吸烟史 $[n(\%)]$	15(30.0)	0	6.429	0.011
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.76 \pm 2.91	24.62 \pm 3.05	1.815	0.073
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	240.89 \pm 56.39	238.24 \pm 49.23	0.237	0.813
D-二聚体 $[M(Q_1, Q_3)$,mg/L]	0.31(0.23,0.68)	0.11(0.09,0.17)	-5.427	<0.001
CK-MB $[M(Q_1, Q_3)$,ng/mL]	10.90(2.89,7.60)	1.22(0.70,1.98)	-6.013	<0.001
BUN/ $(\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.69 \pm 1.41	5.43 \pm 1.63	0.808	0.421
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.83 \pm 1.65	4.35 \pm 9.88	1.710	0.091
TG $[M(Q_1, Q_3)$,mmol/L]	1.24(0.97,1.93)	1.37(1.13,1.51)	-0.315	0.753
HDL-C $[M(Q_1, Q_3)$,mmol/L]	0.98(0.82,1.21)	1.02(0.85,1.12)	-0.036	0.971
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.95 \pm 1.09	2.63 \pm 0.59	3.372	0.001
LDH($\bar{x} \pm s$,U/L)	280.53 \pm 183.14	187.29 \pm 29.55	3.372	<0.001

2.2 AMI 组与对照组 miR-126 和 ICAM-1 表达水平比较

AMI 组 miR-126 表达水平低于对照组,ICAM-1 表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

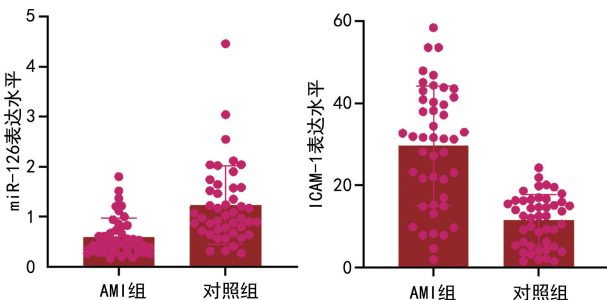


图 1 AMI 组与对照组 miR-126、ICAM-1 水平比较

2.3 logistic 回归分析 AMI 患者危险因素

logistic 回归分析结果显示,吸烟史、CK-MB、D-二聚体、LDH 及 ICAM-1 为 AMI 的危险因素($P < 0.05$);进一步进行多因素分析后发现,miR-126、ICAM-1 及 CK-MB 与 AMI 的发生存在独立相关性($P < 0.05$),见表 2。

2.4 ROC 曲线分析 miR-126 与 ICAM-1 对 AMI 的诊断价值

结果显示,miR-126 对 AMI 诊断的 ROC 曲线 AUC 为 0.813(95%CI:0.725~0.903, $P < 0.001$),最佳截断值为 0.664;ICAM-1 对 AMI 诊断的 ROC 曲线 AUC 为 0.848(95%CI:0.764~0.933, $P < 0.001$),最佳截断值为 20.748;CK-MB 对 AMI 诊断

的 ROC 曲线 AUC 为 0.879(95%CI:0.789~0.946, $P<0.001$),最佳截断值为 5.455 ng/mL;miR-126 与

ICAM-1 联合对 AMI 诊断的 ROC 曲线 AUC 为 0.922(95%CI:0.870~0.946, $P<0.001$),见图 2。

表 2 logistic 回归分析 AMI 患者危险因素

变量	单因素回归分析			多因素回归分析		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
吸烟史	0.250	0.082~0.764	0.015	0.186	0.019~1.826	0.149
D-二聚体	13.747	2.117~89.272	0.006	21.502	0.549~842.465	0.101
CK-MB	1.752	1.266~2.423	<0.001	3.998	1.389~11.507	0.010
LDL-C	1.547	0.938~2.549	0.087			
LDH	1.016	1.003~1.028	0.014	0.996	0.964~1.030	0.815
ICAM-1	1.164	1.091~1.242	<0.001	1.270	1.071~1.507	0.006
miR-126	0.078	0.023~0.266	<0.001	0.039	0.002~0.703	0.028

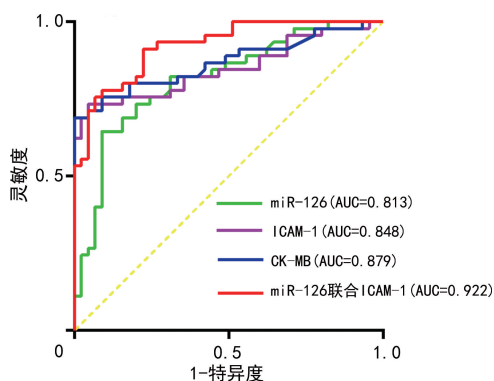


图 2 不同指标诊断 AMI 的 ROC 曲线分析

3 讨论

AMI 是由于易损动脉粥样硬化斑块破裂或血栓形成,引起缺血性心脏病,从而导致冠状动脉闭塞,低灌注区细胞死亡。动脉粥样硬化的发展首先表现为内皮细胞功能紊乱,而糖尿病、高血压、血脂异常、吸烟、衰老等多种原因导致了这种功能紊乱。

miR-126 是一种内皮特异性 miRNA,在血管生成、内皮细胞功能及血管修复等方面作用明显^[14]。多项研究表明^[15],miR-126 的表达对心血管疾病病理的发展和血管伤口的愈合有影响。本研究结果显示,AMI 组 miR-126 表达水平低于对照组,这与 JANS-EN 等^[16]的研究结果一致,提示内皮细胞通过释放含有 miR-126 的 EMPs 作为再生信号,被血液中更下游的内皮细胞摄取,在急性内皮损伤的情况下促进内皮修复。有研究^[17]表明,AMI 患者中下降最为明显的 miRNA 是内皮细胞特异性 miR-126,其主要作用通过抑制信号传导途径和炎症的负面调节因子来促进血管生成。因此,miR-126 可能作为 AMI 的潜在诊断生物标志物。

ICAM-1 是免疫球蛋白家族的细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAM),主要作用是调节各种急性或慢性炎症疾病中白细胞对内皮肤的强黏附。有

证据表明,动脉粥样硬化的进展可以通过 CAM 在慢性血管炎症反应中的贡献来解释^[18]。本研究结果显示,AMI 组 ICAM-1 表达水平明显高于对照组。患者冠状动脉血管成形术后 ICAM-1 水平增高,与 AMI 在术后的发生有密切关系^[19]。另一项研究^[20]发现,ICAM-1 在 46% 的动脉粥样硬化病变中表达,ICAM-1 的表达上调参与了动脉粥样硬化病变的发生、发展,在一定程度上反映了炎性内皮损伤的程度。冠状动脉内皮受损后,ICAM-1 水平的增高会促使受伤部位的血小板凝集,从而使冠状动脉血管阻塞,血流量变低,引起 AMI^[21]。YU 等^[22]研究结果发现,ICAM-1 同样符合上述研究结果,其对 AMI 的预判价值更高,这与本研究结果一致。

本研究通过 logistic 回归分析发现,miR-126 是 AMI 的保护因子,吸烟史、CK-MB、D-二聚体、LDH 及 ICAM-1 均为发生 AMI 的危险因素。多因素 logistic 回归发现,miR-126 和 ICAM 与 AMI 的发生独立相关。研究^[23]发现,ICAM-1 升高可激活盐皮质激素受体,促进促炎性细胞浸润、纤维化等,从而促进动脉粥样硬化的发展,因此 AMI 患者 ICAM-1 水平较对照组患者升高,临床可通过 ICAM-1 表达水平的升高对 AMI 进行辅助诊断。miR-126 作为一种抗炎因子,可能通过下调炎症细胞因子和上调抗炎细胞因子来抑制炎症反应。miR-126 可以降低血管内皮功能相关分子,包括血管内皮生长因子、ICAM 和血管内皮生长因子^[24]。有研究^[25]表明,miR-126 可以通过抑制 CAM 的表达来抑制单核细胞与内皮细胞的黏附,从而减轻动脉壁炎症。因此,笔者认为本研究中 miR-126 表达水平的下调可能通过抑制信号传导途径,导致 ICAM 及其他炎症细胞因子上调,促进了 AMI 的发生。后续可以进行细胞研究来进一步验证其中的机制。本研究绘制了 ROC 曲线预测 miR-126 与 ICAM-1 在 AMI 中的诊断价值,结果显示两者联

合的诊断效能更高,验证了 miR-126 与 ICAM-1 在 AMI 发生中的存在协同作用。本研究样本量小,后续仍需扩大样本量进一步证明 miR-126 与 ICAM-1 对 AMI 发生的可能机制。

参考文献

- [1] 马丽媛,王增武,樊静,等.《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2023,28(4):297-312.
- [2] OPINCARIU D, RODEAN I, RAT N, et al. Systemic vulnerability, as expressed by I-CAM and MMP-9 at presentation, predicts one year outcomes in patients with acute myocardial infarction: insights from the VIP clinical study [J]. *J Clin Med*, 2021,10(15):3435.
- [3] CURTIS A M, EDELBERG J, JONAS R, et al. Endothelial microparticles: sophisticated vesicles modulating vascular function [J]. *Vasc Med*, 2013,18(4):204-214.
- [4] 马艺萍,阿不都热合曼·米吉提,袁玉娟,等. 内皮祖细胞损伤来源微粒对内皮祖细胞的影响机制研究[J]. 重庆医学, 2023,52(23):3538-3545.
- [5] YUAN Y, MAITUSONG M, MUYESAI N. Association of endothelial and red blood cell microparticles with acute myocardial infarction in Chinese: a retrospective study [J]. *Ann Palliat Med*, 2020,9(4):1564-1570.
- [6] ZHU H, FAN G. Extracellular/circulating microRNAs and their potential role in cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2011,1(2):138-149.
- [7] LAGGERBAUER B, ENGELHARDT S. MicroRNAs as therapeutic targets in cardiovascular disease [J]. *J Clin Invest*, 2022,132(11):e159179.
- [8] HE S, SINGH D, YUSEFI H, et al. Stable cavitation-mediated delivery of miR-126 to endothelial cells [J]. *Pharmaceutics*, 2022,14(12):2656.
- [9] YANG Q, YU Q, ZENG W, et al. Killing two birds with one stone: miR-126 involvement in both cancer and atherosclerosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022,26(17):6145.
- [10] 古力斯坦·艾斯卡尔,布祖克拉·阿布都艾尼,吐尔孙阿依·依斯米提,等. 急性冠脉综合征患者微粒中 miR-126 与 NLR 间的关系及其临床意义 [J]. 临床急诊杂志, 2021,22(11):720-726.
- [11] AYDIN S, UGUR K, AYDIN S, et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2019,15:1-10.
- [12] HAYDINGER C D, ASHANDER L M, TAN A C R, et al. Intercellular adhesion molecule 1: more than a leukocyte adhesion molecule [J]. *Biology*, 2023,12(5):743.
- [13] BYRNE R A, ROSSELLO X, COUGHLAN J J, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2023,44(38):3720-3826.
- [14] 马艺萍,阿不都热合曼·米吉提,袁玉娟,等. 内皮祖细胞损伤来源微粒对内皮祖细胞的影响机制研究 [J]. 重庆医学, 2023,53(23):3538-3545.
- [15] DAS K, RAO L V M. The role of microRNAs in inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(24):15479.
- [16] JANSEN F, YANG X, HOELSCHER M, et al. Endothelial microparticle-mediated transfer of microRNA-126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose-damaged endothelial microparticles [J]. *Circulation*, 2013,128(18):2026-2038.
- [17] HSU A, CHEN S, CHANG Y, et al. Systemic approach to identify serum microRNAs as potential biomarkers for acute myocardial infarction [J]. *BioMed Res Int*, 2014,2014:1-13.
- [18] GISSLER M C, SCHERRER P, ANTO-MICHELE N, et al. Deficiency of endothelial CD40 induces a stable plaque phenotype and limits inflammatory cell recruitment to atherosclerotic lesions in mice [J]. *Thromb Haemost*, 2021,121(11):1530-1540.
- [19] LI S, MA Y, YAN Y, et al. Phosphodiesterase-5a knock-out suppresses inflammation by down-regulating adhesion molecules in cardiac rupture following myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021,14(5):816-823.
- [20] LI P, JIN L, FENG L, et al. ICAM-1-carrying targeted nano contrast agent for evaluating inflammatory injury in rabbits with atherosclerosis [J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):16508.
- [21] CHEN W, ZHENG W, LIU S, et al. SRC-3 deficiency prevents atherosclerosis development by decreasing endothelial ICAM-1 expression to attenuate macrophage recruitment [J]. *Int J Biol Sci*, 2022,18(15):5978-5993. (下转第 2597 页)