

文章编号:1003-2754(2026)03-0214-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2026.0037

远端肢体缺血后适应治疗对急性缺血性脑卒中患者血清MMP-9、HIF-1 α 、IL-1 β 水平的影响

蒋一飞^{1,2}, 张方舟^{1,2}, 蔡大棒^{1,2}, 魏学文³, 齐素华¹

摘要: **目的** 探讨远端肢体缺血后适应治疗(RIPostC)对急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)含量的影响,进一步阐明RIPostC在治疗AIS中发挥作用的机制及临床意义。**方法** 选取2024年5月—2025年2月宿州市第一人民医院收治的115例AIS患者,对照组60例,采用常规治疗。实验组55例,采用RIPostC+常规治疗,时间7 d。采用ELISA方法检测患者血清中MMP-9、HIF-1 α 、IL-1 β 的含量;采用美国国立卫生研究院卒中评分(NIHSS)量表,对患者神经功能进行评测。**结果** 显示治疗后实验组HIF-1 α 含量均显著升高($P<0.001$),MMP-9($P<0.001$)、IL-1 β ($P<0.001$)含量与治疗前相比均显著下降;实验组NIHSS评分优于对照组($P<0.001$),血清中HIF-1 α 含量升高可促进神经功能恢复。**结论** RIPostC与常规治疗联合治疗AIS患者可促进早期神经功能恢复,其机制可能与HIF-1 α 的通路影响有关。

关键词: 远端肢体缺血后适应; 急性缺血性脑卒中; 血清基质金属蛋白酶-9; 缺氧诱导因子-1 α ; 白细胞介素-1 β

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

Effect of remote ischemic postconditioning on the serum levels of matrix metalloproteinase-9, hypoxia-inducible factor 1 α , and interleukin-1 β in patients with acute ischemic stroke JIANG Yifei^{1,2}, ZHANG Fangzhou^{1,2}, CAI Dabang^{1,2}, WEI Xuwen³, QI Suhua¹. (1. School of Medical Technology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China; 2. Clinical Laboratory, Suzhou First People's Hospital, Suzhou 234000, China; 3. Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of remote ischemic postconditioning (RIPostC) on the serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), and interleukin-1 β (IL-1 β) in patients with acute ischemic stroke (AIS), and to further clarify the mechanism and clinical significance of RIPostC in the treatment of AIS. **Methods** A total of 115 AIS patients who were admitted to Suzhou First People's Hospital from May 2024 to February 2025 were enrolled, among whom 60 patients receiving conventional treatment were enrolled as control group, and 55 patients receiving RIPostC combined with conventional treatment for 7 consecutive days were enrolled as experimental group. ELISA was used to measure the serum levels of MMP-9, HIF-1 α , and IL-1 β , and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess neurological function. **Results** After treatment, the experimental group had a significant increase in the level of HIF-1 α ($P<0.001$) and significant reductions in the levels of MMP-9 and IL-1 β ($P<0.001$). The experimental group had a significantly better NIHSS score than the control group ($P<0.001$). The increase in the serum level of HIF-1 α could promote neurological function recovery. **Conclusion** RIPostC combined with conventional treatment can promote early neurological recovery in AIS patients, possibly by regulating the HIF-1 α signaling pathway.

Key words: Remote ischemic postconditioning; Acute ischemic stroke; Serum matrix metalloproteinase-9; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Interleukin-1 β

缺血性脑卒中的有效治疗是世界性难题^[1],目前的药物溶栓和机械取栓治疗仅对少部分脑卒中患者有效,远未达到理想效果^[2]。目前探索缺血性脑卒中发病机制和新的治疗措施仍为卒中研究的重点难点。远端肢体缺血后适应(remote ischemic postconditioning, RIPostC)等非药物治疗已成为目前卒中治疗研究的热点^[3]。RIPostC是指对非关键生

收稿日期:2025-09-20;修订日期:2025-12-25

基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20211348);徐州医科大学科技园创新创业项目(CXCYYB202415);皖北卫生职业学院附属医院校级科学研究项目(WZK202406)

作者单位:(1. 徐州医科大学医学技术学院,江苏 徐州 221002;2. 宿州市第一人民医院检验科,安徽 宿州 234000;3. 徐州医科大学附属市立医院检验科,江苏 徐州 221000)

通信作者:齐素华,E-mail:suhuaqi@xzhmu.edu.cn

命器官例如上肢、下肢等部位进行短暂、非致命的缺血-再灌注,从而激活内源性的保护途径,使脑免受缺血-再灌注带来的损伤,减轻脑水肿,改善急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者预后的一种干预措施。RIPostC实际上是一种缺氧保护治疗,而缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factors-1 α , HIF-1 α)是机体细胞应对缺氧应激反应的关键调节因子,参与血管生成、代谢调节、细胞自噬及细胞凋亡等多种生物学过程。血清基质金属蛋白酶-9(metalloproteinases, MMP-9)既是疾病早期神经炎症的中介,又参与后期血管重构和神经可塑性^[4],缺血引起血管内皮损伤可导致MMP-9激活释放,促进细胞外基质降解,使得增加血脑屏障通透性增加。白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)是白细胞介素-1家族的重要成员,具有很强的促炎作用。脑损伤后,IL-1 β 水平明显提高^[5]。IL-1 β 的过度激活可引发神经元凋亡,加重脑组织坏死范围;另外,作为强效促炎因子,IL-1 β 可加重炎症损伤,破坏血脑屏障,加剧神经元损伤,进而影响神经细胞功能。基于MMP-9、HIF-1 α 、IL-1 β 在缺血性脑卒中的恢复中起到重要作用^[6-8],本研究旨在通过探究RIPostC治疗缺血性脑卒中患者在MMP-9、HIF-1 α 、IL-1 β 水平的变化,探索该治疗方法的有效性并判断其预后价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 病例选取2024年5月—2025年2月在宿州市第一人民医院神经内科住院的AIS患者。采用前瞻性对照研究。入选标准:(1)年龄18~80岁;(2)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2023》^[9]诊断标准,头部CT或者MRI诊断为AIS;(3)发病不超过72 h;(4)神经功能缺损NIHSS评分2~17分^[10];(5)梗死区经影像学显示病灶位于大脑前循环(颈内系统)供血范围内;(6)最近1年中,无脑出血史;有脑梗死病史,且无严重肢体、意识功能残疾;(7)本次脑卒中发病未进行静脉溶栓或者血管内介入治疗;(8)患者本人或法定代表人完全理解参与本次研究的相关内容,愿意加入研究并签署知情同意书;(9)不存在影响RIPostC操作的情况:如存在皮肤破损、糜烂、肿胀、严重软组织损伤、肢体畸形、外周血管损伤,或置有经外周静脉穿刺中心静脉置管(peripherally inserted central venous catheters, PICC);(10)不存在出血高风险或颅内占位性

病变:如患有活动性出血性疾病、颅内血管畸形、颅内肿瘤;(11)不存在严重血管病变:如锁骨下动脉重度狭窄;(12)无合并严重脏器功能障碍:经主管医生评估,患者不存在严重的心脏、肝脏、肾脏、肺部疾病或严重血液系统疾病;(13)排除其他不适合因素:如不适合进行RIPostC训练的严重躯体或精神心理疾病,或身体极度衰弱预计无法耐受RIPostC训练。

115例纳入研究患者均签署知情同意书,符合纳入标准后采用随机数字表法分为对照组(control group)(60例)和实验组(experimental group)(55例)。

1.2 治疗方法 2组患者入院后均接受国家指南推荐的急性缺血性脑卒中常规治疗,包括:吸氧、监测、控制血压血糖、抗血小板聚集、神经保护、对症支持治疗等。对照组:仅接受上述常规治疗。实验组:在常规治疗的基础上,额外接受远端肢体缺血后适应训练^[11]。具体方法:使用宣医通缺血适应训练仪(北京宣医智慧医疗科技有限公司)对患者双侧上肢进行周期性加压和放松。每天进行1次训练,每次包含5个循环,每个循环为宣医通缺血适应训练仪加压至200 mmHg并维持5 min,随后完全减压松弛5 min。连续干预7 d。

1.3 资料收集 入组时记录人口统计学资料、血管危险因素及入院时NIHSS评分。干预7 d结束时复查2组患者的NIHSS评分。入院时及干预7 d时分别空腹采集静脉血标本,4 ml,4 °C离心3 000 r/min,15 min,取上清液置分离管于-72 °C冷冻待检。ELISA法测定血清中HIF-1 α 、MMP-9、IL-1 β 。检验方法严格按照试剂说明书进行。HIF-1 α 、MMP-9、IL-1 β ELISA试剂盒均购于上海瑞番生物科技有限公司,试剂批号分别为RF5576、RF2137、RF4149。

1.4 统计学方法 所有数据均用R软件(version 4.3.1)分析。计量数据根据分布情况采用($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,数据的比较采用Wilcoxon秩和检验或 t 检验及 χ^2 检验或Fisher精确检验。组间主要和次要疗效指标比较采用Mann-Whitney U 检验,组内治疗前后变化比较采用配对Wilcoxon检验。两变量关系采用Spearman相关分析。以ROC(AUC)分析预测临床可行性。检验均取双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者MMP-9、IL-1 β 和HIF-1 α 的比较 经过RIPostC治疗7 d后,研究发现HIF-1 α 的表达显著升高,同时MMP-9和IL-1 β 的表达显著降低(见表1)。

2.2 MMP-9、IL-1 β 和HIF-1 α 与神经功能改善的相关性 由于治疗时间仅有7 d,NIHSS评分下降程度有限,治疗后试验组NIHSS评分下降趋势虽均较对照组明显,但与3种生物指标相关性并不明显。研究发现,这3种生物指标的动态变化均与早期神经功能恢复显著相关, Δ HIF-1 α (Overall Rho=-0.72)呈强负相关,而 Δ MMP-9(Overall Rho=0.29)

和 Δ IL-1 β (Overall Rho=0.27)呈弱正相关,RIPostC在降低治疗后MMP-9和IL-1 β 水平的同时,特异性地显著升高了HIF-1 α 水平(对照组HIF-1 α 则降低),提示HIF-1 α 途径可能在RIPostC的神经保护作用中扮演关键角色(见图1)。

2.3 预后效能分析 ROC曲线分析显示,血清HIF-1 α 、MMP-9、IL-1 β 的变化量与AIS神经功能改善预后(NIHSS评分下降 ≥ 2)的AUC值分别是0.88、0.48、0.50(见图2)。 Δ HIF-1 α 强相关预测AUC=0.88(95%CI 0.81~0.95),HIF-1 α 在RIPostC治疗后的变化趋势与NIHSS评分下降2分及以上呈强相关,能有效预测改善程度(见表2)。

表1 两组患者MMP-9、IL-1 β 和HIF-1 α 的比较以及各指标治疗前后的比较($\bar{x}\pm s$,pg/ml)

组别	例数	MMP-9		t值	P值	IL-1 β		t值	P值	HIF-1 α		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	60	63.036 \pm	41.930 \pm	6.918	<0.001	112.364 \pm	67.871 \pm	8.906	<0.001	56.283 \pm	51.142 \pm	1.387	0.04
		29.465	12.616			42.432	20.902			21.424	22.895		
实验组	55	67.549 \pm	33.534 \pm	10.433	<0.001	117.924 \pm	53.702 \pm	10.326	<0.001	54.474 \pm	74.113 \pm	-4.822	<0.001
		20.768	12.381			42.578	17.738			19.565	23.012		
t值		-1.012	-4.388			-0.929	-4.739			-1.914	4.180		
P值		0.314	<0.001			0.355	<0.001			0.058	<0.001		

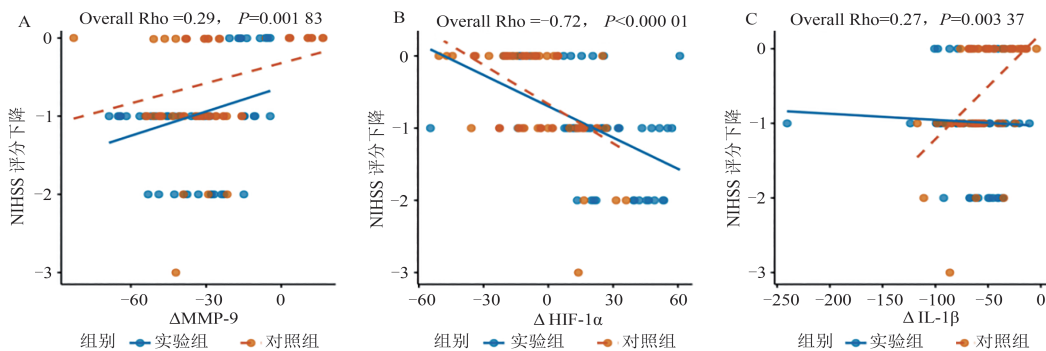


图1 生物标志物变化与神经功能改善的相关性

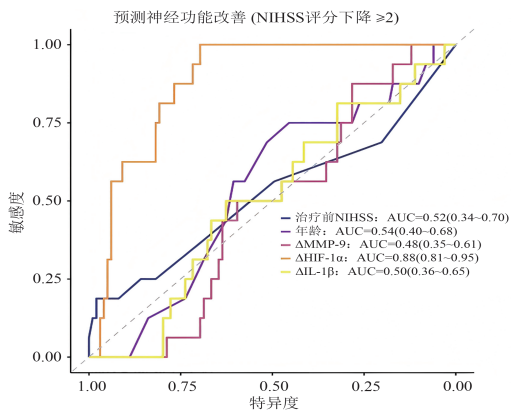


图2 指标变化量预测神经功能结局的ROC分析

3 讨论

随着生活水平不断提高,我国脑卒中发病率不断上升,并呈年轻化趋势^[12]。脑卒中又以缺血性脑卒中最为常见^[13],并且缺血性脑卒中患者发病后往往会存在不同程度的机体功能障碍,严重影响患者的预后生活。因此,探索如何有效改善AIS患者的功能康复状况,提升其预后生活质量,已成为当前临床治疗中亟待解决的关键问题。本研究发现RIPostC结合常规治疗可明显改善MMP-9、HIF-1 α 、IL-1 β 这3个脑卒中相关生化指标,显著降低NIHSS评分,促进AIS患者神经功能恢复。

表2 各指标预测 RIPostC 治疗后 AIS 患者预后的效能分析

检验结果变量	AUC	标准误	P 值	渐近 95%CI	cut-off 值	约登指数	敏感度	特异度
治疗前 NIHSS	0.519	0.091	0.831	0.342~0.697	12.500	0.167	0.188	0.979
年龄	0.539	0.073	0.591	0.396~0.683	71.500	0.204	0.750	0.454
ΔMMP-9	0.478	0.065	0.738	0.350~0.606	-42.782	0.153	0.875	0.278
ΔHIF-1α	0.880	0.034	<0.001	0.814~0.946	13.178	0.701	1.000	0.701
ΔIL-1β	0.503	0.072	0.964	0.362~0.645	-67.639	0.142	0.813	0.330

远端肢体缺血适应分为远端肢体缺血前适应、间适应和后适应^[14,15]。因很难预测脑卒中患者发病情况,远端肢体缺血前适应的临床应用价值并不大,而间适应适合在溶栓或者介入治疗时进行,治疗次数和时长受限,而远端缺血后适应因其治疗方便、副作用小,长期治疗恢复效果明显,已经成为临床治疗 AIS 的一种重要手段。

MMP-9 作为一种基质金属蛋白酶,主要由中性粒细胞、小胶质细胞和巨噬细胞分泌,能够降解血管基底膜和内皮细胞间的紧密连接蛋白(如胶原蛋白和层粘连蛋白),导致血脑屏障完整性丧失,进而引发脑水肿、炎症细胞浸润和神经元损伤^[16]。在 AIS 发生时,MMP-9 的表达水平迅速增加,与神经功能缺损及出血转化的发生密切相关^[17]。MMP-9 活性的增加进一步激活炎症通路,释放促炎因子(如 IL-1β、TNF-α),放大炎症级联反应,加重脑组织损伤。大量研究表明神经炎症是血脑屏障损伤的重要因素,而促炎因子 IL-1β 被证实是其中关键介质^[18,19]。本研究证实 RIPostC 可明显降低脑卒中患者 MMP-9、IL-1β 水平。

HIF-1α 是细胞在缺氧条件下激活的关键转录因子,通过调控下游靶基因表达,帮助细胞适应低氧环境。在常氧状态下,HIF-1α 会被脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase domain-containing proteins, PHDs)羟基化并泛素化降解;而在缺氧时,其稳定性增强,进入细胞核后与 HIF-1β 结合形成复合物,激活血管与红细胞生成、增强糖酵解等途径适应低氧环境。有研究表明,HIF-1α 能够激活包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)在内的下游基因,从而促进

血管生成和神经保护。HIF-1α 可减少促炎因子产生,降低炎症反应从而减轻脑水肿和再灌注损伤^[20,21]。还有研究证实 HIF-1α 可激活的 VEGF 通路可促进侧支血管生成,改善缺血区供血^[22-24]。我们研究发现 RIPostC 可明显提高 HIF-1α 水平,提示 HIF-1α 在缺血后再适应过程中起重要作用。

综上所述,早期常规治疗联合 RIPostC 干预,可以显著提高 HIF-1α 表达,不同程度地降低 MMP-9 和 IL-1β 水平,明显改善急性缺血性卒中患者的神经功能,对 AIS 的预后恢复起到重要作用。本研究仅观察了 RIPostC 干预 7 d 的效果,MMP-9、IL-1β 的变化与神经功能的改善程度相关性及其下降幅度均没有 HIF-1α 明显,可能是 HIF-1α 在 RIPostC 联合治疗中的表达早于 MMP-9 和 IL-1β,并且也与治疗时间偏短有一定联系。若延长治疗时间,MMP-9、HIF-1α、IL-1β 3 个生化指标变化与神经功能的改善程度的联系或许也会更加紧密^[25]。尽管 RIPostC 治疗在某些情况下显示出积极效果,但其普遍适用性及机制仍需进一步探讨。

伦理学声明: 本研究方案经宿州市第一人民医院伦理委员会审批(批号:SZYYLLKP024005),所有患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 蒋一飞负责数据收集、实验操作、撰写论文;张方负责统计学分析、绘制图表;蔡大棒负责数据收集与整理;魏学文负责论文审阅及修改;齐素华负责拟定写作思路、实验设计、研究指导、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Hong JM, Shin HS. Reinforcement of transdural angiogenesis: A novel approach to treating ischemic stroke with cerebral perfusion impairment[J]. *J Stroke*, 2025, 27(1): 30-40.
- [2] Zhou G, Wang Y, Gao S, et al. Potential mechanisms and perspectives in ischemic stroke treatment using stem cell therapies [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 646927.
- [3] Li CY, Ma W, Liu KP, et al. Advances in intervention methods and brain protection mechanisms of in situ and remote ischemic post-conditioning[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(1): 53-65.
- [4] 石代乐,高继英,杨李鹏,等. NT-proBNP,GFAP及HIF-1 α 在脑出血患者炎性损伤中的表达及意义[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(12):4.
- [5] Tan LA, Lopes DK. Surgical management of malignant cerebral edema secondary to immune reconstitution inflammatory syndrome from natalizumab-associated progressive multifocal encephalopathy [J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22(10): 1669-1671.
- [6] Kara İ, Sipahi T, Sert SA, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 C-1562T gene polymorphism and ischemic stroke [J]. *Turkish J Neurol*, 2023, 29(3): 190-194.
- [7] Jiang Q, Ding Y, Li F, et al. Modulation of NLRP3 inflammasome-related-inflammation via RIPK1/RIPK3-DRP1 or HIF-1 α signaling by phenothiazine in hypothermic and normothermic neuroprotection after acute ischemic stroke[J]. *Redox Biol*, 2024, 73: 103169.
- [8] 王 瑜,梁 超,王宝爱,等. 白藜芦醇激活PI3K/Akt信号通路与老年缺血性脑卒中大鼠血清IL-6、IL-1 β 含量的分子机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(3): 656-660.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(6): 523-559.
- [10] Wang Y, Zhang Z, Hang X, et al. Associations of inflammatory markers with neurological dysfunction and prognosis in patients with progressive stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2025, 32(2): e70080.
- [11] Geng X, Wang Q, Lee H, et al. Correction: Remote ischemic postconditioning vs. physical exercise after stroke: An alternative rehabilitation strategy?[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(6): 8097-8098.
- [12] 白 洋,王 旭,刘皇亮,等. 以缺血性脑卒中为首发症状的大动脉炎6例颈动脉超声病变特征并文献复习[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(11): 968-973.
- [13] Zhang C, Lan X, Wang Q, et al. Decoding ischemic stroke: Perspectives on the endoplasmic reticulum, mitochondria, and their crosstalk[J]. *Redox Biol*, 2025, 82: 103622.
- [14] Zhou D, Ding J, Ya J, et al. Remote ischemic conditioning: A promising therapeutic intervention for multi-organ protection [J]. *Aging*, 2018, 10(8): 1825-1855.
- [15] Pan J, Li X, Peng Y. Remote ischemic conditioning for acute ischemic stroke: Dawn in the darkness [J]. *Rev Neurosci*, 2016, 27(5): 501-510.
- [16] Du LD, Fang C, Wang YQ, et al. MMP-9 inhibitor SB-3CT improves neurological outcomes in ischemic stroke mice by modulation of astrocytic lipid metabolism[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(8): 2120-2135.
- [17] Saleem S, Wang D, Zhao T, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression is enhanced by ischemia and tissue plasminogen activator and induces hemorrhage, disability and mortality in experimental stroke[J]. *Neuroscience*, 2021, 460: 120-129.
- [18] Jin R, Yang G, Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: Critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(3): 376-385.
- [19] Yang C, Hawkins KE, Doré S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C135-C153.
- [20] 董 静,刘 群. 脑出血灶周HIF-1 α 的表达与脑水肿的实验研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(9):803-807.
- [21] Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. Ischemic preconditioning at a distance: Reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit [J]. *Circulation*, 1997, 96(5): 1641-1646.
- [22] 张 岚,武永新,张 涛,等. 藜本内酯调控PKD1/HIF-1 α /VEGF通路对心力衰竭大鼠的改善作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(1):42-49.
- [23] 余 秀,涂 星,陈嘉碧,等. 基于HIF-1 α /VEGF通路探讨土家族磨针疗法“活血生新”干预缺血性脑卒中大鼠的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(7): 1722-1725.
- [24] 李晶怡,丛 婧,霍 宏,等. VEGF在脑出血中的调控机制及治疗作用[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(12): 1142-1147.
- [25] Chen W, Li M, Lei X, et al. Remote ischemic postconditioning alleviates cerebral ischemic injury through SERCA2/endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis [J]. *Microsc Res Tech*, 2024, 87(3): 424-433.

引证本文:蒋一飞,张方舟,蔡大棒,等. 远端肢体缺血后适应治疗对急性缺血性脑卒中患者血清MMP-9、HIF-1 α 、IL-1 β 水平的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2026, 43(3):214-218.