

低分子肝素在妊娠期高血压疾病中的应用：疗效、作用机制与临床价值

谢琳雨¹, 刘佩云¹, 李格琳^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²沧州市人民医院产科, 河北 沧州

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月21日

摘要

妊娠期高血压疾病(HDP), 包括妊娠期高血压、子痫前期及重度子痫前期, 是威胁孕产妇及围产儿生命安全的主要原因之一。其病理生理机制复杂, 涉及血管痉挛、内皮损伤、凝血-抗凝系统失衡及炎症反应等。低分子肝素(LMWH)作为一种经典的抗凝药物, 因其抗凝、抗炎、改善内皮功能及调节免疫等多重药理作用, 在HDP的治疗与预防中展现出潜力。本文基于近年来的临床研究与机制探索, 综述LMWH联合不同降压方案(如拉贝洛尔、硝苯地平、硫酸镁)在HDP中的疗效、对凝血功能、血管内皮功能、氧化应激及妊娠结局的影响, 并探讨其可能的作用靶点, 以期为临床实践提供参考。

关键词

低分子肝素, 妊娠期高血压疾病, 子痫前期, 凝血功能, 妊娠结局

Application of Low Molecular Weight Heparin in Hypertensive Disorders of Pregnancy: Efficacy, Mechanisms, and Clinical Value

Linyu Xie¹, Peiyun Liu¹, Gelin Li^{2*}

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Obstetrics, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou Hebei

Received: July 20, 2026; accepted: August 13, 2026; published: August 21, 2026

*通讯作者。

文章引用: 谢琳雨, 刘佩云, 李格琳. 低分子肝素在妊娠期高血压疾病中的应用: 疗效、作用机制与临床价值[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1896-1901. DOI: 10.12677/acm.2026.1682975

Abstract

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP), including gestational hypertension, preeclampsia, and severe preeclampsia, are major causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. The pathophysiology is complex, involving vasospasm, endothelial injury, coagulation-anticoagulation imbalance, and inflammatory responses. Low molecular weight heparin (LMWH), a classic anticoagulant, has shown potential in the treatment and prevention of HDP due to its multiple pharmacological effects, including anticoagulation, anti-inflammation, endothelial function improvement, and immune modulation. Based on recent clinical studies and mechanistic explorations, this article reviews the efficacy of LMWH combined with different antihypertensive regimens (e.g., labetalol, nifedipine, magnesium sulfate) in HDP, its effects on coagulation function, vascular endothelial function, oxidative stress, and pregnancy outcomes, and discusses its possible therapeutic targets, aiming to provide a reference for clinical practice.

Keywords

Low Molecular Weight Heparin, Hypertensive Disorders of Pregnancy, Preeclampsia, Coagulation Function, Pregnancy Outcome

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

妊娠期高血压疾病(Hypertensive Disorders of Pregnancy, HDP)是一组严重威胁母婴健康的妊娠期特有疾病,全球范围内是孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一[1]。该病以妊娠 20 周后出现的高血压、蛋白尿为主要特征,严重时可发展为子痫、胎盘早剥、胎儿生长受限、早产甚至母婴死亡[2]。其核心病理生理机制包括:全身小动脉痉挛、血管内皮细胞损伤、胎盘缺血缺氧、凝血-纤溶系统失衡以及过度激活的炎症免疫反应[3] [4]。

目前, HDP 的治疗原则以控制血压、解痉、镇静、预防子痫发作及改善母婴结局为主。拉贝洛尔、硝苯地平等是常用的一线降压药物,硫酸镁则是预防和治疗子痫发作的标准用药[5]。然而,单纯控制血压或解痉治疗往往难以完全逆转 HDP 复杂的病理过程,尤其是在改善凝血功能、保护血管内皮及延缓疾病进展方面存在局限性[6]。

低分子肝素(Low Molecular Weight Heparin, LMWH)是普通肝素经化学或酶解聚得到的短链硫酸氨基葡聚糖。与普通肝素相比, LMWH 具有生物利用度高、半衰期长、抗凝作用可预测、出血风险低等优点[7]。近年来, LMWH 在 HDP 中的应用日益受到关注,其作用已超越单纯抗凝,扩展到抗炎、免疫调节及保护血管内皮等“非抗凝”领域[8]。本文综合多篇临床研究,旨在系统评价 LMWH 在 HDP 治疗和预防中的价值。

2. 临床疗效与血压控制

多项临床研究证实,在常规降压治疗基础上加用 LMWH,能显著提高 HDP 的治疗总有效率,并更有效地控制血压。

王娟等[5]的前瞻性随机对照研究显示,低分子肝素联合拉贝洛尔治疗 HDP 的总有效率达 94.23%,

显著高于单用拉贝洛尔组的 80.77%。治疗 1 周及 2 周后,联合用药组的收缩压和舒张压水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。徐文丹等[4]的研究也得出类似结论,研究组(拉贝洛尔 + LMWH)治疗总有效率为 97.37%,高于对照组的 84.21%,且治疗后血压水平控制更佳。拉贝洛尔通过阻断 α 、 β 受体,平稳降压;LMWH 则通过抑制微血栓形成、改善微循环及促进血管舒张因子释放,协同增强降压效果[5]。

对于重度子痫前期患者,郑莉等[9]发现,在常规治疗基础上,低分子肝素钙联合硝苯地平,干预 2 周后患者的收缩压和舒张压均显著低于单用硝苯地平组。硝苯地平作为钙通道阻滞剂,通过扩张外周血管降压;LMWH 的联合应用进一步巩固了降压疗效。

刘志军等[10]针对早发型子痫前期的研究显示,LMWH 联合硫酸镁治疗后,患者的收缩压和舒张压均较治疗前显著下降,且降幅优于单用硫酸镁组。硫酸镁通过拮抗钙离子、解除血管痉挛发挥解痉降压作用,与 LMWH 联用可发挥协同效应。

3. 凝血功能改善

HDP 患者普遍存在血液高凝状态,凝血指标如凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)缩短,血浆 D-二聚体、纤维蛋白原(FIB)水平升高,这是导致胎盘微血栓形成、胎盘功能不全及不良妊娠结局的重要病理基础[4] [10]。

多项研究显示,LMWH 能显著延长 HDP 患者的 PT、APTT 及凝血酶时间(TT),并降低 FIB 及 D-二聚体水平[4] [5] [9] [10]。例如,徐文丹等[4]报告,研究组治疗后 TT、PT、APTT 时间均长于对照组。王娟等[5]同样观察到,联合治疗组 PT、TT 显著高于对照组,FIB 水平显著低于对照组。刘志军等[10]的研究也证实,LMWH 可有效降低 D-二聚体水平,改善血液高凝状态。

LMWH 抗凝作用的机制在于:其通过特异性结合并激活抗凝血酶 III (AT-III),AT-III 的活性可被提高 1000 倍以上,进而高效灭活凝血因子 Xa,同时对凝血酶(IIa)也有一定的抑制作用,从而有效抑制凝血级联反应,减少微血栓形成[11]。

4. 改善妊娠结局

改善凝血功能直接转化为更好的妊娠结局。临床数据显示,LMWH 联合治疗能显著降低剖宫产、早产、新生儿窒息及产后出血等不良妊娠结局的发生率[4] [5] [9] [10]。王娟等[5]的研究中,联合治疗组不良妊娠结局总发生率为 23.08%,显著低于对照组的 42.31%。徐文丹等[4]也观察到类似趋势,研究组剖宫产、早产、新生儿窒息及产后出血发生率均更低。刘志军等[10]则发现,LMWH 联合组能有效延长妊娠周数,降低新生儿窒息率。

LMWH 改善妊娠结局的机制,除了抗凝外,还与其改善胎盘血流灌注、促进血管新生及保护血管内皮功能密切相关。

5. 血管内皮保护与氧化应激

内皮功能障碍和氧化应激是 HDP 发病机制中的关键环节。血管内皮损伤导致舒血管物质(如一氧化氮,NO)减少,缩血管物质(如内皮素-1,ET-1)增多,同时体内活性氧(ROS)大量生成,引起氧化与抗氧化系统失衡[5] [12]。

王娟等[5]的研究证实,LMWH 联合拉贝洛尔治疗后,患者血清 ET-1 水平显著降低,NO 水平显著升高,表明血管内皮功能得到有效改善。任羽茜等[8]的综述指出,LMWH 可直接作用于血管内皮细胞,促进胎盘生长因子(PLGF)的释放,同时与抗血管生成因子(如 sFlt1)相互作用,恢复促血管生成与抗血管生成的平衡。

郑莉等[9]的研究显示,在重度子痫前期患者中,LMWH 联合硝苯地平治疗 2 周后,血清超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶水平显著高于对照组,而丙二醛(MDA)和脂质过氧化物(LPO)等氧化产物水平显著低于对照组。这表明 LMWH 能够显著减轻机体的氧化应激损伤,保护血管内皮免受攻击。

6. 作用机制总结

综合文献, LMWH 在 HDP 防治中的作用机制可归纳为以下几点(任羽茜等[8]详细阐述): 抗凝抗血栓: 通过激活 AT-III, 抑制凝血因子 Xa 和 IIa, 改善血液高凝状态, 防止微血栓形成; 保护血管内皮: 促进 PLGF 合成与释放, 减少 ET-1 生成, 增加 NO 合成, 修复受损内皮; 抗炎与免疫调节: 抑制补体系统过度激活, 调节炎症因子释放, 减轻胎盘及全身炎症反应; 改善胎盘功能: 促进滋养细胞侵袭和螺旋动脉重铸, 改善胎盘血流灌注[13]; 抑制氧化应激: 清除自由基, 提高抗氧化酶活性, 减轻氧化损伤。妊娠期高血压疾病(HDP)的病理生理是一个复杂的网络, 核心环节包括: 胎盘缺血缺氧→血管内皮损伤→凝血-纤溶失衡→炎症反应→氧化应激。这些环节相互促进, 形成恶性循环。低分子肝素(LMWH)并非单一作用于某一点, 而是通过多靶点干预, 打破这一恶性循环(见图 1)。

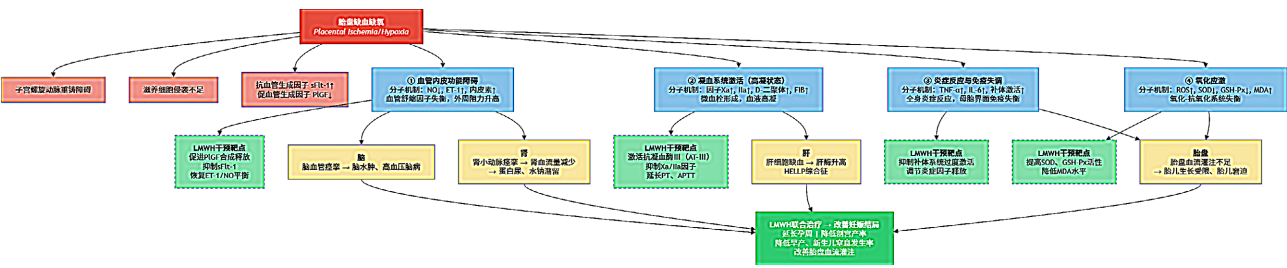


Figure 1. Schematic diagram of the mechanism of low molecular weight heparin in the pathophysiological network of hypertensive disorders of pregnancy

图 1. 低分子肝素在妊娠期高血压疾病病理生理网络中的作用机制示意图

7. 安全性评价

关于 LMWH 的安全性, 多项研究均给出了积极评价。徐文丹等[4]报告, 研究组与对照组药物不良反应发生率分别为 5.26%和 7.89%, 差异无统计学意义(P > 0.05)。王娟等[5]的结果表明, 联合治疗组与单药组不良反应发生率(9.62% vs 5.77%)无统计学差异。LMWH 不通过胎盘屏障, 对胎儿无直接毒性作用, 且不增加产后出血风险[5] [8]。这些数据支持 LMWH 在妊娠期应用的安全性。

临床应用建议与基于风险分层的路径

(1) 不同 HDP 亚型中的应用:

妊娠期高血压(无子痫前期): 对于血压控制不佳或存在高凝状态(如 D-二聚体升高、FIB 升高)的患者, 可考虑加用 LMWH。目前证据主要来自联合拉贝洛尔的研究, 总有效率可达 94%以上[5]。

子痫前期(轻度/重度): 联合硝苯地平或硫酸镁, 可显著改善血压、凝血功能及氧化应激指标, 降低早产、新生儿窒息风险[9] [10]。

早发型子痫前期(<34 周): LMWH 联合硫酸镁有助于延长孕周, 改善胎儿结局[10]。

(2) 推荐剂量范围、疗程及监测指标:

剂量: 常用剂量为低分子肝素钙(如速碧林) 5000 IU, 每日 1 次皮下注射; 或低分子肝素钠(如克赛) 4000 IU, 每日 1 次。具体剂量需根据体重、肾功能及凝血功能调整。

疗程：一般从确诊开始，持续至分娩前 24~48 小时停药。对于早发型子痫前期，可延长至孕 34~36 周或分娩前。疗程通常为 4~12 周。

监测指标：治疗期间应定期监测：① 凝血功能(PT、APTT、FIB、D-二聚体)；② 血小板计数(预防肝素诱导的血小板减少症，HIT)；③ 肝肾功能。LMWH 通常不导致 APTT 显著延长，但若出现出血倾向，需监测抗 Xa 活性。

(3) 联合用药注意事项(特别是与阿司匹林)：

与阿司匹林联用：LMWH 与小剂量阿司匹林(50~100 mg/d)联合，在高危患者(如既往子痫前期史、抗磷脂综合征、多胎妊娠)中具有协同作用，可进一步降低子痫前期风险[14]。但需注意：两者联用增加出血风险，应严格评估获益与风险；监测血小板计数及凝血功能；避免在妊娠晚期(>36 周)或分娩前同时使用，以防产后出血。

与其他降压药：LMWH 与拉贝洛尔、硝苯地平、硫酸镁联用，安全性良好，无严重不良事件[4] [5] [9] [10]。

(4) 由此我们可以得出基于风险分层的路径(见图 2)。

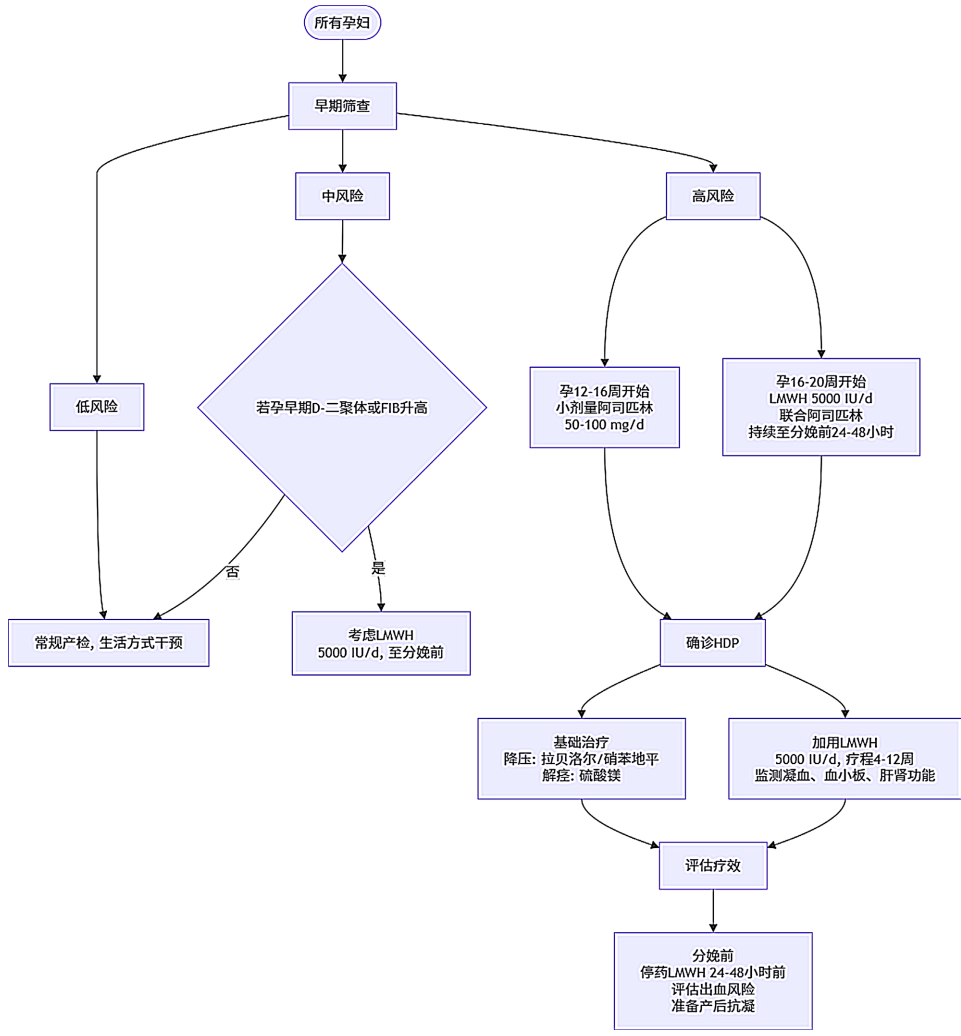


Figure 2. Clinical application pathway of low molecular weight heparin based on risk stratification
图 2. 基于风险分层的低分子肝素临床应用路径图

8. 结论与展望

综上所述,低分子肝素在妊娠期高血压疾病的治疗与预防中显示出确切的临床价值。无论是在常规降压(拉贝洛尔、硝苯地平)还是解痉(硫酸镁)治疗的基础上,联合使用 LMWH 均能:显著提高治疗总有效率,更平稳有效地控制血压;有效改善凝血功能,延长 PT、APTT,降低 FIB、D-二聚体水平;保护血管内皮功能,调节 ET-1/NO 平衡,减轻氧化应激反应;最终改善妊娠结局,延长孕周,降低剖宫产、早产、新生儿窒息等不良事件发生率,且具有良好的安全性。

目前的研究为 LMWH 在 HDP 中的应用提供了有力的循证依据。然而,仍存在一些局限性,如样本量普遍偏小、多为单中心研究、观察时间相对较短等。未来的研究应侧重于:多中心、大样本的随机对照试验,进一步验证其疗效和安全性;深入研究 LMWH 的最佳剂量、用药时机和疗程,以实现个体化精准治疗;探索 LMWH 联合小剂量阿司匹林等方案在预防高危人群子痫前期中的协同作用^[14];长期随访,评估 LMWH 对产妇产后心血管健康及新生儿远期发育的影响。

总之,LMWH 凭借其多靶点、多机制的治疗优势,已成为 HDP 综合管理中极具潜力的组成部分,有望为更多 HDP 患者带来更好的临床转归。

参考文献

- [1] 侯雪晶,刘陈,齐俊巧,等.综合早孕期 sFlt-1/PLGF 比值、血常规、生化指标构建妊娠期高血压疾病预测模型研究[J].分子诊断与治疗杂志,2025,17(2): 317-321.
- [2] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组.妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J].中华妇产科杂志,2020,55(5): 317-332.
- [3] 李丽,张晓红.妊娠期高血压疾病发病机制研究进展[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(4): 456-460.
- [4] 徐文丹,王芳,刘洋.低分子肝素联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病的疗效及对凝血功能的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(12): 2789-2792.
- [5] 王娟,赵丽,陈静.低分子肝素联合拉贝洛尔治疗妊娠期高血压疾病的临床研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(8): 854-858.
- [6] McLaughlin, K., Hobson, S.R., Chandran, A.R., Agrawal, S., Windrim, R.C., Parks, W.T., et al. (2022) Circulating Maternal Placental Growth Factor Responses to Low-Molecular-Weight Heparin in Pregnant Patients at Risk of Placental Dysfunction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **226**, S1145-S1156.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.027>
- [7] 孙丽,李华.低分子肝素在妇产科中的应用进展[J].中国临床药理学杂志,2021,37(6): 756-760.
- [8] 任羽茜,刘芳,张伟.低分子肝素在子痫前期防治中的非抗凝作用机制[J].中国实用妇科与产科杂志,2023,39(2): 189-193.
- [9] 郑莉,王丽.低分子肝素钙联合硝苯地平治疗重度子痫前期的临床效果及对氧化应激的影响[J].中国现代医生,2022,60(15): 45-49.
- [10] 刘志军,张明,陈阳.低分子肝素联合硫酸镁治疗早发型子痫前期的疗效及对妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(10): 2234-2237.
- [11] 李霞,王敏.低分子肝素的抗凝机制与临床应用[J].中国医药指南,2020,18(24): 112-115.
- [12] 赵丽,刘芳.氧化应激在妊娠期高血压疾病中的作用[J].中国实用妇科与产科杂志,2021,37(1): 78-81.
- [13] Tersigni, C., Maulucci, G., Castellani, R., Bianchetti, G., Onori, M., Franco, R., et al. (2022) Enoxaparin Increases D6 Receptor Expression and Restores Cytoskeleton Organization in Trophoblast Cells from Preeclampsia. *Cells*, **11**, Article No. 2036. <https://doi.org/10.3390/cells11132036>
- [14] 张伟,王芳.低分子肝素联合阿司匹林预防高危孕妇产子痫前期的研究进展[J].中国妇幼保健,2023,38(1): 189-193.