

DOI: 10.19538/j.fk2024120116

# 基于全球指南解析妊娠期恶心呕吐 及妊娠剧吐的处理

徐 怡,文燕青,漆洪波

**关键词:**妊娠期恶心呕吐;妊娠剧吐;指南解读;治疗**Keywords:** nausea and vomiting during pregnancy; hyperemesis gravidarum; guideline interpretation; treatment

中图分类号: R714.25 文献标志码: A

妊娠期恶心呕吐 (nausea and vomiting of pregnancy, NVP) 是指妊娠 16 周之前发生的、不能用其他原因解释的恶心呕吐。妊娠剧吐 (hyperemesis gravidarum, HG) 是 NVP 的严重形式, 发病率约为 0.3%~3.6%<sup>[1]</sup>。近年来相关指南对 HG 的诊断标准进行了更新: 英国皇家妇产科医师学会 (RCOG, 2016) 将合并体重下降超过 5%、脱水和电解质紊乱的 NVP 定义为 HG<sup>[2]</sup>; RCOG (2024) 将不能正常饮食、日常活动严重受限的恶心和(或)呕吐定义为 HG<sup>[3]</sup>。诊断标准将以往的客观指标转向以患者为中心的主观标准, 目的是提高对 HG 的认识和重视<sup>[4]</sup>。为更客观地评价 NVP 的严重程度, 各指南均推荐使用妊娠期恶心呕吐专用量表 (the pregnancy-unique quantification of emesis and nausea, PUQE), 该量表将 NVP 分为轻度 (≤6 分)、中度 (7~12 分)、重度 (13~15 分), 并用于评估轻中度 NVP 对治疗的反应。RCOG (2024) 还提供了妊娠剧吐预测评分量表 (hyperemesis level prediction, HELP), 用于评估重度 NVP 和 HG 严重程度, 跟踪其治疗反应, 评分系统计算器和应用程序的链接如下: <https://www.hyperemesis.org/tools/help-score/>。

NVP/HG 会降低孕妇孕期生活质量, 损害其日常生活能力, 严重时可导致韦尼克脑病、食管破裂等严重并发症<sup>[5]</sup>, 导致低体重儿、小于孕龄儿和早产等不良围产结局<sup>[6]</sup>, 增加孕妇产后抑郁、焦虑和创伤后应激障碍的风险<sup>[7-8]</sup>。然而, 由于缺乏对药物种类及其疗效的全面认识以及对药物安全性和胚胎潜在危害的担忧, 孕妇及时就诊率较低, 医师用药滞后且保守, 进而导致母婴不良结局的发生。因此, 本文整理了目前全球 NVP 和 HG 指南中的处理推荐, 包括 RCOG (2016, 2024)、美国妇产科医师学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) (2018)<sup>[9]</sup>、加拿大妇

产科医师学会 (Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, SOGC) (2016)<sup>[10]</sup>, 旨在规范和指导妇产科医师对 NVP 和 HG 的治疗, 降低不良妊娠结局风险。

## 1 预防策略

NVP 和 HG 的治疗始于预防, 包括围孕期补充复合维生素、停用铁剂以及改变生活方式。有随机对照试验证实, 孕前和早孕期服用复合维生素可以降低妊娠期眩晕、恶心和呕吐的发生率<sup>[11]</sup>, ACOG 建议在孕前 1 个月服用维生素。一项前瞻性队列研究发现, 早孕期避免服用含铁维生素有助于缓解 NVP 症状<sup>[12]</sup>, 考虑早孕期孕妇铁的需求并不会增加, 各指南均建议: 有 NVP 史或正在经历 NVP 的孕妇如果没有铁缺乏, 早孕期可只使用叶酸或铁含量较低的维生素。

各指南均推荐 NVP 孕妇改变生活方式, 尽管其对预防或治疗 NVP 的作用证据有限。建议孕妇每 1~2h 进餐 1 次, 少食多餐, 避免辛辣、高脂饮食, 避免感官刺激如强烈的气味、噪音、闪烁的灯光等。此外, 早孕期睡眠需求增加<sup>[13]</sup>, 因疲劳会加剧 NVP, 故足够的睡眠休息很重要。

## 2 治疗场所的选择

指南建议根据病情程度选择治疗场所, 大多数 NVP 孕妇只需要口服或肌内注射止吐药, 可在社区/初级保健机构进行管理, 避免不必要的住院治疗和对生活的干扰<sup>[14]</sup>。ACOG 建议, 当孕妇无法忍受口服止吐药且门诊治疗无效时, 应住院评估, 纠正脱水和电解质失衡。RCOG 则对 NVP/HG 治疗场所的选择提出了更详细的建议: 对于 PUQE 评分 3~12 分且没有并发症的孕妇, 进行社区管理, 24~72h 重新评估病情以指导下一步治疗方案; 对于 PUQE 评分 ≥13 分且没有出现并发症、无法耐受口服药、社区治疗失败的孕妇, 进行门诊日间管理。有以下情况之一则需要住院治疗: 出现并发症 (不论 PUQE 评分如何), 无法经口摄入, 门诊日间管理失败, 体重降低 >5%, 脱水, 因合并症无法口服用药。

基金项目: 四川省科技计划项目 2023YFQ005)

作者单位: 重庆医科大学附属妇女儿童医院 (重庆市妇幼保健院), 重庆 400013

通信作者: 漆洪波, 电子邮箱: qihongbo@cqmu.edu.cn

### 3 非药物治疗

**3.1 生姜** 生姜在各大指南中均被提及,但其疗效存在争议。有证据表明,生姜具有多巴胺和血清素拮抗剂活性作用<sup>[10]</sup>,可能在治疗 NVP 方面有效<sup>[15]</sup>,其效果与维生素 B<sub>6</sub> 和茶苯海明相当<sup>[16]</sup>,但不如甲氧氯普胺<sup>[17]</sup>。ACOG 及 SOGC 建议生姜可以作为 NVP 的非药物治疗选择,推荐用法为生姜胶囊 250mg,每天 4 次口服。RCOG (2016) 建议轻中度 NVP 的孕妇可使用生姜,并指出其不增加胎儿重大畸形的风险<sup>[18-19]</sup>,但可能存在出血、胃部不适、低血压、心律失常等母体不良反应<sup>[20]</sup>。2024 年 RCOG 对指南进行了更新,指出目前没有使用生姜治疗重度 NVP 和 HG 有效的数据支持,且孕妇可能出现不良反应和症状恶化。因此,应根据孕妇情况及对生姜制剂的反应决定是否选择其作为 NVP 的治疗方案。

**3.2 针灸、指压和神经电刺激** ACOG、SOGC 及 RCOG (2016) 指南均提到孕期内关穴刺激(针灸、指压以及神经电刺激)是安全的。有系统综述表明,指压法和电刺激均可减轻 NVP,但针灸疗效不佳<sup>[21]</sup>。一项纳入了 6 项随机对照试验(2 项研究对象为 HG 孕妇)的系统综述分析了指压

法的效果,其中 5 项研究发现恶心呕吐症状明显改善<sup>[22]</sup>。总体而言,指压法的效果更为明确,并且该方法孕妇可承受,易于自我管理,安全性高。

**3.3 心理疗法** 心理疗法可作为药物辅助治疗手段,缓解 NVP 症状。一项随机对照试验结果显示,与单用维生素 B<sub>6</sub> 相比,维生素 B<sub>6</sub> 联合 3 周正念认知疗法对 NVP 的症状改善更为明显,焦虑和抑郁评分显著降低,并且在治疗结束后 7 周症状仍明显轻于单用药物治疗组<sup>[23]</sup>。RCOG (2024) 亦强调抑郁症状及不良心理健康状态与 NVP 的严重程度有关, HG 孕妇产后抑郁、焦虑和创伤后应激障碍风险增加。因此,要求医师全面评估孕妇心理健康状况,必要时提供心理支持。

### 4 药物治疗

药物是 NVP/HG 治疗的重要部分,主要包括止吐治疗,纠正脱水及电解质紊乱,以及防治其严重并发症。由于涉及药物种类较多,且 NVP/HG 发生在胎儿致畸的敏感期,其药物安全性问题导致了不敢用药情况普遍存在。表 1 和表 2 对目前指南所推荐的止吐药物的种类及用法进行了总结。

表 1 各指南推荐止吐药物种类

药物	ACOG	SOGC	2016RCOG	2024RCOG
一线药物	维生素 B <sub>6</sub> , 多西拉敏/维生素 B <sub>6</sub>	维生素 B <sub>6</sub> , 多西拉敏/维生素 B <sub>6</sub>	组胺 H1 受体拮抗剂, 吩噻嗪类	多西拉敏/维生素 B <sub>6</sub> , 组胺 H1 受体拮抗剂, 吩噻嗪类
二线药物	组胺 H1 受体拮抗剂, 吩噻嗪类	组胺 H1 受体拮抗剂, 吩噻嗪类, 多巴胺受体拮抗剂	多巴胺受体拮抗剂, 5-羟色胺 3 型受体拮抗剂	多巴胺受体拮抗剂, 5-羟色胺 3 型受体拮抗剂
三线药物	多巴胺受体拮抗剂, 5-羟色胺 3 型受体拮抗剂	5-羟色胺 3 型受体拮抗剂	糖皮质激素	糖皮质激素
四线药物	糖皮质激素	糖皮质激素		

#### 4.1 止吐药

**4.1.1 吡哆醇(维生素 B<sub>6</sub>)** ACOG 及 SOGC 认为,吡哆醇(维生素 B<sub>6</sub>) 疗效和安全性较好,推荐作为一线用药。维生素 B<sub>6</sub> 是一种水溶性维生素,它在减轻 NVP 症状中的作用已被证实<sup>[24]</sup>,并且研究显示其致畸剂量高达 200mg/d<sup>[25]</sup>。然而 RCOG 并不建议单独使用维生素 B<sub>6</sub> 治疗 NVP 和 HG,因为一项 Cochrane 系统综述发现:维生素 B<sub>6</sub> 治疗 NVP 的疗效缺乏一致的证据<sup>[26]</sup>,并且有配对非随机试验研究结果显示多西拉敏联合维生素 B<sub>6</sub> 明显比单独使用维生素 B<sub>6</sub> 更有效<sup>[27]</sup>。因此,当单用维生素 B<sub>6</sub> 效果欠佳时,应及时联用其他止吐药物。

**4.1.2 组胺 H1 受体拮抗剂** 多西拉敏是组胺 H1 受体拮抗剂,已被证明在治疗 NVP 方面安全有效<sup>[28]</sup>。多西拉敏联合维生素 B<sub>6</sub> 是 ACOG、SOGC 以及 RCOG (2024) 共同推荐的 NVP 一线止吐药。一项多中心随机对照试验发现,与安慰剂相比,多西拉敏联合维生素 B<sub>6</sub> 改善 NVP 效果明显<sup>[29]</sup>,耐受性良好,且不增加孕期不良事件的发生率<sup>[30]</sup>,仅有 28% 的孕妇出现嗜睡、乏力等神经系统不良反应。流行病学研究

已证明多西拉敏联合维生素 B<sub>6</sub> 对胎儿是安全的<sup>[31]</sup>。但我国还没有多西拉敏以及多西拉敏和维生素 B<sub>6</sub> 的复方制剂。

此外,已有研究证实了各种抗组胺药对 NVP 的有效性<sup>[32]</sup>;还有荟萃分析结果显示,早孕期各种组胺 H1 受体拮抗剂(如苯海拉明、茶苯海明等)是安全的,不增加胎儿主要畸形以及其他不良结局(自然流产、早产、死产、低体重儿)的风险<sup>[33]</sup>。

**4.1.3 多巴胺受体拮抗剂** 甲氧氯普胺(胃复安)是多巴胺受体拮抗剂,RCOG (2024) 建议其作为二线止吐药,并建议症状缓解的孕妇可开具 5d 以上的处方,其他指南亦建议将其作为 NVP/HG 辅助治疗方案。一项大型队列研究显示,早孕期使用甲氧氯普胺不增加胎儿先天畸形、自然流产、死产、低体重儿、早产、小于孕龄儿的危险<sup>[34]</sup>,但短期可增加母体锥体外系疾病和迟发性运动障碍的风险,年轻人群发生风险更高。其不良反应为剂量依赖型。为减小上述风险,不建议大量、长时间使用甲氧氯普胺[24h 内最大剂量为 30mg 或 24h 内每千克体重 0.5mg (以最低剂量为准),使用时间不超过 5d]。

表2 各指南推荐止吐药物用法

药物	ACOG	SOGC	2016RCOG	2024RCOG
维生素B <sub>6</sub>	10~25mg(单独或联合多西拉敏12.5mg) po tid/qid	10mg po qid	-	-
组胺 H1 受体拮抗剂				
多西拉敏/维生素B <sub>6</sub> <sup>1)</sup>	10mg/10mg po, 起始剂量:睡前2片;最大剂量:早上1片,下午3时1片,睡前2片;或20/20mg po, 起始剂量:睡前1片;最大剂量:早上1片,睡前1片	10mg/10mg po, 起始剂量:早上1片,下午1片,睡前2片;最大剂量:每日8片		20mg/20mg po, 晚上1片,必要时早上及午餐时各增加1片(10mg/10mg)
茶苯海明	25~50mg po q4~6h; 或 50mg iv q4~6h(溶于50mL生理盐水,时间超过20min)	50mg po/pr/iv q4~6h	-	-
苯海拉明	25~50mg po q4~6h	-	-	-
赛克力嗪	-	-	50mg po/im/iv q8h	50mg po/im/iv q8h
曲美苳胺	200mg im q6~8h	-	-	-
吩噻嗪类				
氯丙嗪	10~25mg po q4~6h 或 25~50mg iv/im q4~6h	10~25mg po q4~6h, 或 25~50mg im q4h, 或 12.5~50mg iv/im q6~8h,	10~25mg po/im/iv q4~6h, 或 50~100mg pr q6~8h	10~25mg po/im/iv q4~6h
丙氯拉嗪	25mg pr q12h	5~10mg po/im/pr/iv q6~8h	5~10mg po q6~8h, 或 12.5mg im/iv q8h, 或 25mg pr qd	5~10mg q6~8h po(或3mg颊部给药), 或 12.5mg im/iv q8h, 或 25mg pr qd
异丙嗪	12.5~25mg po/im/pr/iv q4~6h	12.5~25mg po/im/iv q4~6h	12.5~25mg po/im/iv/pr q4~8h	12.5~25mg po/im/iv q4~8h
多巴胺受体拮抗剂				
甲氧氯普胺	5~10mg po/im q6~8h, 或 5~10mg iv q8h	5~10mg po/im/iv q8h	5~10mg po/iv/im q8h	5~10mg po/iv/im/sc q8h
多潘立酮	-	-	10mg po q8h, 或 30~60mg pr q8h	10mg po q8h; 或 30mg pr q12h
5-羟色胺3型受体拮抗剂				
昂丹司琼	4mg po q8h, 或 8mg iv q12h(超过15min)	8mg po/iv q12h prn, 或 4mg po/iv q8h prn	4~8mg po q6~8h, 或 8mg iv q12h(超过15min)	4mg po q8h, 或 8mg po q12h, 或 8mg iv q12h(超过15min), 或 16mg pr qd
糖皮质激素				
甲基泼尼松龙	16mg po/iv q8h, 持续3d, 2周后逐渐减小至最低有效剂量, 若有效, 应用时间限制在6周内	15~20mg iv q8h, 24h	-	-
氢化可的松	-	-	100mg iv bid, 一旦临床症状改善, 换为泼尼松龙 40~50mg po qd, 剂量逐渐减小, 直到达到控制症状的最低维持剂量	100mg iv bid, 一旦临床症状改善, 换为泼尼松龙 40~50mg po qd, 每周逐渐减量 5~10mg, 直到达到控制症状的最低维持剂量

注:1)有两种剂型:多西拉敏/维生素B<sub>6</sub>各10mg(10mg/10mg)及20mg(20mg/20mg);po:口服;pr:经直肠给药;prn:必要时;iv:静脉给药;im:肌肉注射;sc:皮下注射

4.1.4 吩噻嗪类药物 吩噻嗪类药物已被证明妊娠期可安全使用。对暴露于1种或多种吩噻嗪类药物的孕妇进行的前瞻性、回顾性队列及病例对照等研究均未发现其增加胎儿严重畸形的风险<sup>[32]</sup>。随机对照试验结果显示,不同吩

噻嗪类药物与安慰剂相比,治疗重度NVP的效果显著,但可能发生锥体外系副反应<sup>[35]</sup>。RCOG建议吩噻嗪类药物作为一线药物,ACOG及SCOG推其作为二线药物。

4.1.5 5-羟色胺3型受体拮抗剂 昂丹司琼是5-羟色胺3型(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂,小型随机对照试验表明昂丹司琼在减轻恶心和呕吐方面优于多西拉敏和维生素B<sub>6</sub><sup>[36]</sup>,与甲氧氯普胺效果相当但副反应更少<sup>[37]</sup>;在减轻严重呕吐方面效果优于甲氧氯普胺<sup>[38]</sup>。大型流行病学研究显示,早孕期使用昂丹司琼可能增加胎儿心脏缺陷<sup>[39]</sup>或唇裂的风险<sup>[40]</sup>,欧洲药品管理局建议妊娠早期避免使用昂丹司琼。但英国畸形学信息服务处(UKTIS)发表了系统性综述,总结了关于先天性畸形的研究数据(共包括97 000多例妊娠早期暴露于昂丹司琼的孕妇),发现其并未增加胎儿总体畸形率。RCOG推荐昂丹司琼作为二线止吐药;SOGC也建议当其他止吐药治疗失败时,昂丹司琼可作为重度NVP的治疗手段;ACOG则强调妊娠10周前使用昂丹司琼应个体化权衡风险和益处。

4.1.6 糖皮质激素 糖皮质激素对NVP和HG可能有效,但相关研究有限。一项随机对照试验发现,对住院HG孕妇,甲基泼尼松龙和异丙嗪疗效相当,但服用甲基泼尼松龙的孕妇,出院后2周内再入院风险降低<sup>[41]</sup>。而在药物安全性方面,丹麦一项大型回顾性研究显示治疗剂量类固醇不会增加胎儿畸形风险<sup>[42]</sup>,但另一项研究结果显示类固醇与胎儿唇裂有关<sup>[43]</sup>。各个指南均建议当其他止吐药物都无效时,方可考虑使用糖皮质激素。

4.2 肠外营养及肠内营养 指南均指出,对于不能耐受口服药物或出现脱水的孕妇,应进行静脉补液。静脉补液可以减少呕吐,纠正脱水和电解质紊乱。RCOG指出,大多数因HG入院的孕妇都存在低钠、低钾、低氯酸血症,生理盐水联合氯化钾是最合理的静脉补液方案,应每日监测电解质情况。静脉输注葡萄糖可以预防和治疗饥饿性酮症,但在维生素B<sub>1</sub>缺乏的状态下,含有葡萄糖的溶液可诱发韦尼克脑病。因此,建议在给予葡萄糖或肠外营养之前,应补足维生素B<sub>1</sub>(100mg口服或静脉注射,每日1次)。

RCOG(2014)指出,当所有药物治疗都不能充分控制症状时,应考虑肠内或肠外营养,同时转诊到消化科进行多学科管理。全肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)不方便、价格昂贵,并有血栓、代谢紊乱和感染等严重并发症的风险,但有研究显示,与未接受TPN的HG孕妇相比,TPN与围产期发病率降低相关<sup>[44]</sup>。因此,TPN适用于难治性病例,以确保足够的营养摄入。肠内营养的方式主要有鼻胃管、鼻十二指肠管或鼻空肠管,或经皮内镜胃造口等,但可能出现管移位或阻塞、皮肤或腹腔内脓肿,并且可能增加恶心呕吐的风险,降低孕妇依从性。

4.3 并发症的防治 难治性呕吐可导致胃食管反流、食管炎或胃炎。胃食管反流在孕期很常见,可能会加重NVP病情。胃食管反流的治疗可以降低NVP孕妇的PUQE评分,

提高幸福指数<sup>[45]</sup>。SOGC建议含镁、钙或铝的抗酸剂作为胃食管反流的一线治疗药物;抗酸剂治疗无效时可使用组胺H<sub>2</sub>受体拮抗剂,如西咪替丁、雷尼替丁和法莫替丁;孕期使用质子泵抑制剂如奥美拉唑、兰索拉唑等也具有很高的安全性。

此外,HG孕妇深静脉血栓形成风险增加<sup>[46]</sup>。因此,RCOG建议在社区接受治疗的HG孕妇应进行静脉血栓栓塞风险的评估,住院HG孕妇应给予低分子肝素预防血栓治疗,如果没有其他使用低分子肝素的指征,在出院时停用;当有用药禁忌时,应使用弹力袜。

## 5 出院及随访

RCOG建议当孕妇满足以下条件时方可出院:能耐受口服止吐治疗,能摄入足够的营养及水分,无并发症。建议出院后继续使用止吐药以降低再住院的风险。严重NVP/HG孕妇如症状持续至妊娠晚期,可导致营养摄入不足,早产、低体重儿风险增加<sup>[47]</sup>,需定期超声监测胎儿生长情况。NVP/HG孕妇心理疾病风险增加,RCOG建议进行个性化管理,必要时提供心理和社会支持。

## 6 终止妊娠

约10%的HG孕妇会因症状严重而终止妊娠<sup>[48]</sup>。英国孕期疾病支持组织发现其中许多孕妇并没有得到全面的治疗,及早采取有效的止吐治疗可以减少因HG导致的流产。RCOG提出,仅当所有治疗均不能有效缓解恶心呕吐时,经多学科会诊讨论后方可考虑终止妊娠,但没有给出明确的指征。此外,ACOG及RCOG对终止妊娠的时机亦并未予以说明。

## 7 结语

NVP发生率高,治疗不及时可发展为HG,增加母胎近、远期不良结局风险<sup>[49-54]</sup>。因此,早期预防,明确诊断后尽早开始安全有效的治疗,对于防止病情的进展尤为重要。

现有指南均对预防策略、非药物治疗、药物治疗(包括止吐治疗、纠正脱水和电解质紊乱、血栓预防、治疗胃食管反流等)、肠内/肠外营养的实施以及出院随访等提供了详细建议。妇产科医师应当意识到,只有帮助孕妇正确认识NVP/HG,消除对药物治疗的恐惧,建立规范化的管理流程,选择个性化的治疗方案,才能减轻NVP/HG孕妇的痛苦,减少母婴并发症的发生。

## 参考文献

- [1] Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: A meta analysis[J]. *J Popul Ther Clin Pharmacol*, 2013, 20(2): e171-183.
- [2] Wise J. Women with nausea and vomiting in pregnancy should be offered more support, say RCOG guidelines[J]. *BMJ*, 2016,

- 353:i3509.
- [3] Nelson-Piercy C, Dean C, Shehmar M, et al. The Management of Nausea and Vomiting in Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum (Green-top Guideline No. 69) [J]. BJOG, 2024, 131(7):e1-e30.
- [4] Jansen LAW, Koot MH, Van't Hooft J, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: A multistakeholder international consensus definition [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 266:15-22.
- [5] Popa SL, Barsan M, Caziuc A, et al. Life-threatening complications of hyperemesis gravidarum [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6):642.
- [6] Roseboom TJ, Ravelli AC, van der Post JA, et al. Maternal characteristics largely explain poor pregnancy outcome after hyperemesis gravidarum [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 156(1):56-59.
- [7] Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, et al. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: A systematic review and meta-analysis [J]. BJOG, 2017, 124(1):20-30.
- [8] Mitchell-Jones N, Lawson K, Bobdiwala S, et al. Association between hyperemesis gravidarum and psychological symptoms, psychosocial outcomes and infant bonding: A two-point prospective case-control multicentre survey study in an inner city setting [J]. BMJ Open, 2020, 10(10):e039715.
- [9] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(1):e15-e30.
- [10] Campbell K, Rowe H, Azzam H, et al. The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2016, 38(12):1127-1137.
- [11] Czeizel AE, Dudas I, Fritz G, et al. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy [J]. Arch Gynecol Obstet, 1992, 251(4):181-185.
- [12] Gill SK, Maltepe C, Koren G. The effectiveness of discontinuing iron-containing prenatal multivitamins on reducing the severity of nausea and vomiting of pregnancy [J]. J Obstet Gynaecol, 2009, 29(1):13-6.
- [13] Gupta R, Rawat VS. Sleep and sleep disorders in pregnancy [J]. Handb Clin Neurol, 2020, 172:169-186.
- [14] Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in PRenancy [J]. BMJ, 2011, 342:d3606.
- [15] Ding M, Leach M, Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: A systematic review [J]. Women Birth, 2013, 26(1):e26-30.
- [16] Dante G, Pedrielli G, Annessi E, et al. Herb remedies during PRenancy: A systematic review of controlled clinical trials [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26:306-312.
- [17] Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: A meta-analysis [J]. J Am Board Fam Med, 2014, 27(1):115-122.
- [18] Heitmann K, Nordeng H, Holst L. Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(2):269-277.
- [19] Boone SA, Shields KM. Treating pregnancy-related nausea and vomiting with ginger [J]. Ann Pharmacother, 2005, 39(10):1710-1713.
- [20] Tiran D. Ginger to reduce nausea and vomiting during pregnancy: Evidence of effectiveness is not the same as proof of safety [J]. Complement Ther Clin Pract, 2012, 18(1):22-25.
- [21] Helmreich RJ, Shiao SY, Dune LS. Meta-analysis of acustimulation effects on nausea and vomiting in pregnant women [J]. Explore (NY), 2006, 2(5):412-421.
- [22] Lee EJ, Frazier SK. The efficacy of acupuncture for symptom management: A systematic review [J]. J Pain Symptom Manage, 2011, 42(4):589-603.
- [23] Faramarzi M, Yazdani S, Barat S. A RCT of psychotherapy in women with nausea and vomiting of pregnancy [J]. Hum Reprod, 2015, 30(12):2764-2773.
- [24] Wibowo N, Purwosunu Y, Sekizawa A, et al. Vitamin B<sub>6</sub> supplementation in pregnant women with nausea and vomiting [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2012, 116(3):206-210.
- [25] Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, et al. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy [J]. J Clin Pharmacol, 2001, 41(8):842-845.
- [26] Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, et al. Interventions for treating hyperemesis gravidarum [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 201:6.
- [27] Pope E, Maltepe C, Koren G. Comparing pyridoxine and doxylamine succinate-pyridoxine HCl for nausea and vomiting of pregnancy: A matched, controlled cohort study [J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55(7):809-814.
- [28] Gilboa SM, Ailes EC, Rai RP, et al. Antihistamines and birth defects: A systematic review of the literature [J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(12):1667-1698.
- [29] Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized placebo controlled trial [J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(6):571.
- [30] Koren G, Clark S, Hankins GD, et al. Maternal safety of the delayed-release doxylamine and pyridoxine combination for nausea and vomiting of pregnancy, a randomized placebo controlled trial [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2015, 15:59.
- [31] Madjunkova S, Maltepe C, Koren G. The delayed release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis (R)/Diclectin (R)) for the treatment of nausea and vomiting of PRenancy [J]. Paediatr Drugs, 2014, 16:199-211.
- [32] Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy [J]. Drugs, 2000, 59(4):781-800.
- [33] Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, et al. The Risk of Adverse

- Pregnancy Outcome After First Trimester Exposure to H1 Anti-histamines: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(2): 121-132.
- [34] Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, et al. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death[J]. *JAMA*, 2013, 310(15): 1601-1611.
- [35] Otręba M, Wrześniok D, Rok J, et al. Prochlorperazine interaction with melanin and melanocytes [J]. *Pharmazie*, 2017, 72(3): 171-176.
- [36] Oliveira LG, Capp SM, You WB, et al. Ondansetron compared with doxylamine and pyridoxine for treatment of nausea in pregnancy: A randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(4): 735-742.
- [37] Abas MN, Tan PC, Azmi N, et al. Ondansetron compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: A randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(6): 1272-1279.
- [38] Kashifard M, Basirat Z, Kashifard M, et al. Ondansetron or metoclopramide? Which is more effective in severe nausea and vomiting of pregnancy? A randomized trial double-blind study[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2013, 40(1): 127-130.
- [39] Danielsson B, Wikner BN, Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant [J]. *Reprod Toxicol*, 2014, 50: 134-137.
- [40] Anderka M, Mitchell AA, Louik C, et al. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and the risk of selected birth defects[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012, 94(1): 22-30.
- [41] Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, et al. The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: A randomized, double-blind, controlled study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179(4): 921-924.
- [42] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies [J]. *Teratology*, 2000, 62(6): 385-392.
- [43] Garne E, Hansen AV, Morris J, et al. Use of asthma medication during pregnancy and risk of specific congenital anomalies: A European case-malformed control study[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(6): 1496-1502.
- [44] Peled Y, Melamed N, Hiersch L, et al. The impact of total parenteral nutrition support on pregnancy outcome in women with hyperemesis gravidarum [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(11): 1146-1150.
- [45] Gill SK, Maltepe C, Mastali K, et al. The effect of Acid-reducing pharmacotherapy on the severity of nausea and vomiting of pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Int*, 2009, 2009: 585269.
- [46] Liu S, Rouleau J, Joseph KS, et al. Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of PRegnancy-associated venous thromboembolism: A POpulation-based study in Canada [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009, 31: 611-620.
- [47] Petry CJ, Ong KK, Beardsall K, et al. Vomiting in pregnancy is associated with a higher risk of low birth weight: A cohort study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 133.
- [48] Nana M, Tydeman F, Bevan G, et al. Hyperemesis gravidarum is associated with increased rates of termination of pregnancy and suicidal ideation: Results from a survey completed by > 5000 participants [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(6): 629-631.
- [49] 杨孜. 妊娠并发症及重症发生发展之预测预防预警三位一体贯穿始终[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(8): 769-774.
- [50] 陈敦金, 王海滨, 黄琳. 重视产科并发症及合并症对女性全生命周期的影响[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(2): 137-138.
- [51] 陈敦金, 潘兴飞. 重视妊娠期感染 改善母儿结局[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(12): 1157-1159.
- [52] 盛超, 王志坚. 优化妊娠间隔 改善妊娠结局[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(6): 581-584.
- [53] 任红霞, 吴莹. 早产、低出生体重儿坏死性小肠结肠炎的外科干预研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(5): 346-350.
- [54] 王永生, 李小芹. 儿童生长迟缓营养干预[J]. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(4): 273-277.

(2024-09-25收稿)