

文章编号:1003-6946(2024)09-0704-05

英国皇家妇产科医师学会《妊娠期恶心呕吐及妊娠剧吐管理指南(2024年)》解读

刘思琪, 桂顺平

(重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016)

中图分类号:R714.24⁺1

文献标志码:B

妊娠期恶心呕吐(nausea and vomiting of pregnancy, NVP)和妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum, HG)是妊娠期常见的症状和并发症,约90%的孕妇会出现NVP,而0.3%~3.6%的孕妇会发展为更严重的HG。这些症状不仅影响孕妇的生活质量,严重者还可导致住院治疗,给医疗系统带来沉重的经济负担。针对这一临床问题,英国皇家妇产科医师学会(RCOG)发布了最新版《妊娠期恶心呕吐及妊娠剧吐管理指南(2024年)》(green-top guideline No. 69)^[1],本文对该指南的核心内容进行详细解读和分析,以期临床工作者提供参考。

1 核心推荐

1.1 A级推荐 ①尿酮体阳性(即酮尿症)不是脱水的指标,不应该用来评估病情严重程度;②当需要治疗NVP和HG时,应首先给予一线止吐药如多西拉敏/吡哆醇(维生素B6)肠溶片、抗H1组胺药、吩噻嗪类药物。

1.2 B级推荐 ①在一线止吐药无效的情况下,可考虑昂丹司琼作为二线止吐药的使用。孕早期使用昂丹司琼可能会略微增加唇腭裂的绝对风险,医生需要权衡这种风险和未得到良好管理的妊娠剧吐风险之间的利弊。②甲氧氯普胺安全有效,可单独使用或其他止吐药联合使用。

1.3 C级推荐 ①可使用NVP专项量化量表(PUQE)和HG水平预测评分(HELP)等客观指标评估NVP和HG的严重程度;②由于存在锥体外系反应的风险,甲氧氯普胺应作为二线治疗药物,静脉给药时应缓慢推注至少3 min,以有效降低这些不良反应的发生;③最合适的静脉补液方案是使用添加氯化钾的0.9%氯化钠液,并通过每日监测电解质来指导补液;④在考虑终止妊娠之前应提供所有治疗措施。

1.4 D级推荐 所有因呕吐或饮食摄入严重减少而入院的孕妇都应补充维生素B1,特别是在给予葡萄糖或肠外营养之前。

2 NVP和HG的定义和诊断

2.1 定义 指南推荐:NVP指孕16周前出现的非其他原因引起的恶心、呕吐症状。孕早期出现严重恶心或呕吐以致无法正常饮食并严重限制日常活动可诊断为HG,脱水相关的症状和体征可辅助诊断。

解读:NVP是一种常见的症状,通常开始于孕6~8周,在孕9周左右达到高峰,绝大部分在孕20周前消退^[2]。HG是NVP的一种严重形式。2015年我国中华医学会指南将HG定义为孕早期孕妇出现严重持续的恶心、呕吐,引起脱水、酮症甚至酸中毒,需要住院治疗^[3]。2021年英国温莎会议提出了HG的统一定义标准:HG指发生于孕早期(孕16周前)的严重恶心或呕吐,影响正常进食和饮水,严重影响日常生活,脱水征象有助于诊断^[4]。这一定义从既往对体重减轻和电解质失衡等客观测量的依赖,转向以患者为中心的主观标准,可能会提高对HG的早期识别和诊断。

2.2 诊断 指南推荐:诊断NVP和HG需综合病史、体格检查和辅助检查结果,并使用PUQE和HELP等客观评分工具对症状严重程度进行分级。

解读:NVP和HG可能引起低钠血症、低钾血症、低尿素、血细胞比容升高和尿酮体阳性以及代谢性低氯性碱中毒,严重者可发展为代谢性酸中毒,部分患HG的孕妇可能出现甲状腺功能和(或)肝脏功能异常,如四碘甲腺原氨酸(T4)升高、促甲状腺激素(TSH)降低及转氨酶、胆红素、淀粉酶水平升高等,这些异常可随着NVP和HG的有效治疗而改善。临床医生应该详细询问孕妇病史,包括既往妊娠时是否出现NVP和HG、近期是否营养不良或体重明显下降、是否未按时服用(治疗癫痫、糖尿病、艾滋病、精神疾病、肾上腺功能减退症等)药物、是否有胃肠道相关手术史,并排除腹痛、泌尿系统疾病、感染(包括慢性幽门螺旋杆菌感染)等可能引起呕吐的病症以及服用了某些可能引起呕吐的药物。此外还应进行详细的体

通讯作者:桂顺平, E-mail: guishunping@126.com

格检查,评估患者的生命体征、营养状况、脱水迹象、神经系统体征。必要时还需开展一些检查项目,如血常规、血气分析、尿常规、电解质、肝肾功能、甲状腺功能的检测及超声检查等,以明确病因并评估病情严重程度。需要注意的是,酮尿症不是脱水的指标,并且与 NVP 或 HG 的严重程度无关^[5]。客观指标 PUQE 量表可用于判断 NVP 的严重程度和轻至中度 NVP 的治疗效果^[6],HELP 评分可用于监测严重 NVP 和 HG 的治疗效果^[7]。

3 NVP 和 HG 的管理

3.1 实行分级诊疗 指南推荐:轻度 NVP 孕妇可在社区卫生服务中心等初级卫生机构接受治疗;无法耐受口服药物者应于日间门诊接受静脉输液等治疗;严重的 NVP 和 HG 则需要住院治疗。具体管理流程见图 1。

解读:大多数患有 NVP 的女性仅需要调整饮食及生活习惯或在社区或其他初级卫生机构接受治疗,包括口服止吐药、口服补水剂、专业的安慰和饮

食建议(少食多餐,防止空腹),以避免不必要的住院和对日常生活的干扰^[2]。当初级卫生机构的治疗无效时,应于日间门诊或其他日间护理机构静脉补液、输注维生素(特别是维生素 B1)及止吐药,这种方式无需住院,既能满足孕妇的医疗需求,又能实现医疗资源的合理利用^[8]。但是为了避免电解质紊乱及营养缺乏相关的并发症,当出现以下任一种情况即应考虑住院治疗:持续恶心和呕吐导致口服止吐药不能在体内被吸收生效;口服止吐药后仍发生持续性的恶心和呕吐,并且出现了临床上的脱水状态或体重减轻超过 5%;伴有已确诊或疑似的合并症(例如尿路感染和无法耐受口服抗生素);伴有癫痫、糖尿病、艾滋病、肾上腺功能减退症或精神疾病等合并症。由于滋养细胞疾病和多胎妊娠与 HG 风险增加相关,在需要住院治疗时,应完善超声检查以确认胚胎活性及胎龄,同时也可以评估多胎妊娠和滋养细胞疾病的可能。

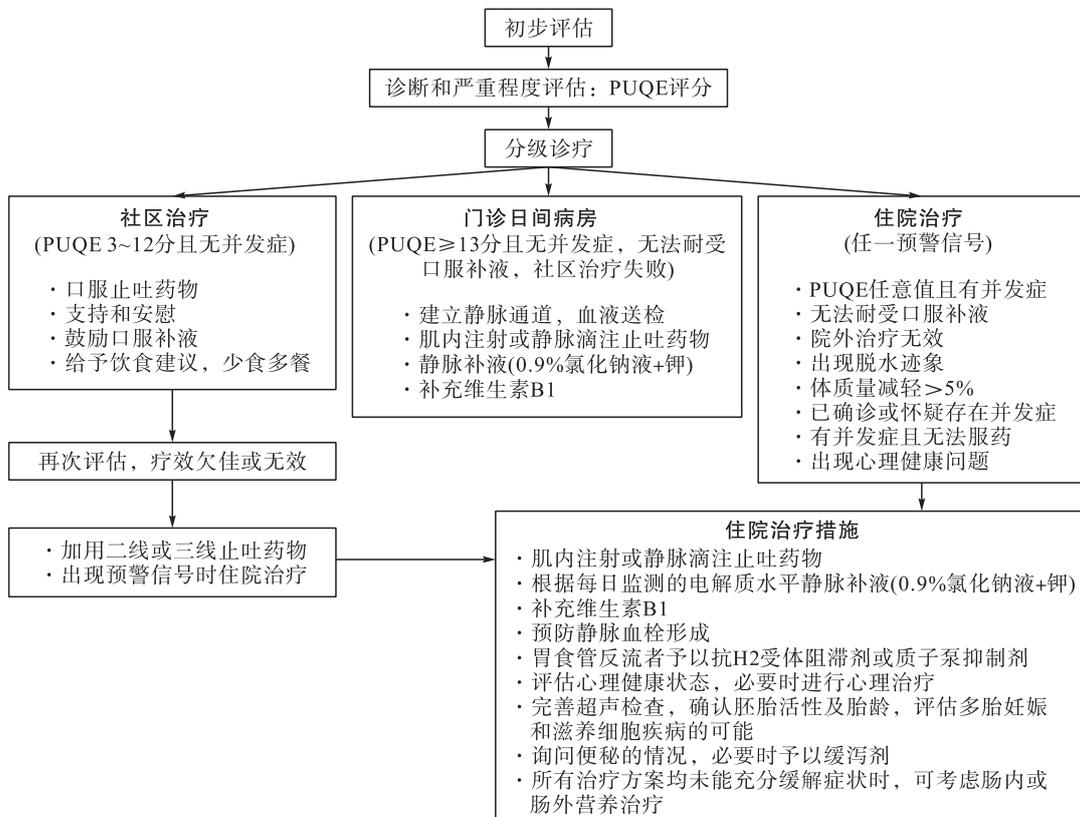


图 1 NVP 和 HG 的分级诊疗

3.2 用药方案指导 详细用药建议见表 1。

3.2.1 一线治疗 指南推荐:抗组胺药(H1 受体拮抗剂)、吩噻嗪类药物和多西拉敏/吡哆醇肠溶片的安全性已经得到验证,可以作为 NVP 和 HG 的一线治疗。

解读:H1 受体拮抗剂包括异丙嗪、赛克利嗪、桂

利嗪、多西拉敏和苯海拉明,常见的吩噻嗪类药物有丙氯拉嗪、氯丙嗪和羟哌氯丙嗪。吡哆醇单药治疗或联合使用多西拉敏均对患有 NVP 的孕妇有益^[9]。目前英国唯一获批用于治疗 NVP 的药物是 Xonvea[®](多西拉敏/吡哆醇肠溶片),每片含琥珀酸多西拉敏

10 mg、盐酸吡哆醇 10 mg,作为一种肠溶缓释片,它能更迅速和完全地释放药物成分,从而更快缓解临床症状^[10]。目前我国缺乏多西拉敏和吡哆醇的复合制剂,可结合实际情况制定治疗方案。

表 1 NVP 和 HG 的用药建议

药物	剂量
一线药物	
多西拉敏/吡哆醇肠溶片	睡前 20 mg/20 mg(po);必要时可增加早晨 10 mg/10 mg、中午 10 mg/10 mg
赛克利嗪	50 mg(po 或 im 或 iv),1 次/8 h
丙氯拉嗪	5~10 mg(po),1 次/6~8 h(或 3 mg 颊部给药);12.5 mg(im 或 iv),1 次/8 h;25 mg(pr),1 次/d
异丙嗪	12.5~25 mg(po 或 im 或 iv),1 次/4~8 h
氯丙嗪	10~25 mg(po 或 im 或 iv),1 次/4~6 h
二线药物	
甲氧氯普胺	5~10 mg(po 或 iv 或 im 或 sc),1 次/8 h
多潘立酮	10 mg(po),1 次/8 h;30 mg(pr),1 次/12 h
昂丹司琼	4 mg(po),1 次/8 h;8 mg(po),1 次/12 h;8 mg(iv),持续超过 15 min,1 次/12 h;16 mg(pr),1 次/d
三线药物	
氢化可的松	100 mg(iv),2 次/d;症状改善后改为泼尼松龙 40~50 mg(po),每周逐步减量 5~10 mg 至达到最低维持剂量

注:po 为口服;pr 为直肠给药;im 为肌肉注射;iv 为静脉给药;sc 为皮下注射

3.2.2 二线治疗 指南推荐:在一线止吐药无效的情况下,可以使用二线止吐药昂丹司琼和甲氧氯普胺。昂丹司琼可能会略微增加唇腭裂的绝对风险,使用前应权衡利弊。甲氧氯普胺则存在引起锥体外系反应的风险,因此静脉给药时应缓慢注射至少 3 min,可单独使用或与其他止吐药联合使用。

解读:目前的研究对于昂丹司琼的致畸风险仍有争议,临床医生应权衡此药物风险与未得到很好控制的 HG 所带来的风险之间的利弊。欧洲药品管理局(EMA)审查发现甲氧氯普胺存在可能引起短期锥体外系疾病和迟发性运动障碍的风险,因此建议其仅供短期使用,24 h 内最大剂量不超过 30 mg 或 0.5 mg/kg,最长用药时间不超过 5 d,且静脉给药时应缓慢推注至少 3 min,以降低上述不良反应的发生率。尽管缺乏足够证据,本指南还是推荐使用甲氧氯普胺后症状得到缓解的孕妇疗程可以超过 5 d。

3.2.3 三线治疗 指南推荐:皮质类固醇仅用于常规疗法无效的情况,建议与止吐药联合使用。

解读:研究发现皮质类固醇能使难治性 HG 的症状得到缓解,但因皮质类固醇的相关研究较少,安全性证据不足,在静脉补液和常规止吐药等常规治疗被

证明无效之前,不应使用皮质类固醇^[8]。推荐用法为静脉输注氢化可的松 100 mg(2 次/d),一旦症状有所好转,则转为口服泼尼松龙 40~50 mg(1 次/d),并逐渐减量至能控制症状的最低维持剂量。在大多数情况下,孕妇需要持续使用泼尼松龙直至 HG 自然消失,在某些极端情况下,泼尼松龙甚至需要一直使用到分娩^[11]。

3.2.4 联合用药 指南推荐:单一止吐药无反应时应联合使用不同药物;持续性或严重 HG 者可经口服以外途径给药;给药前应询问孕妇既往服用止吐药后的不良反应,如果出现不良反应则立即停药。

解读:不同类别的药物具有不同的作用机制并具有协同作用,因此,对单一药物没有反应时应使用不同类别的药物,有些孕妇可能需要结合使用一线和二线药物中的两种或多种药物^[12]。持续性呕吐可能意味着口服的止吐药没有在体内被吸收,因此舌下含服、静脉内、直肠、经皮、皮下或肌肉注射可能是必要的且更有效的给药途径。给药前应询问孕妇既往止吐治疗的不良反应,不应开具曾引起其不良反应的药物,如果现在开具的药物出现不良反应时应立即停药。

3.2.5 静脉补液 指南推荐:最合适的补液方案是使用添加氯化钾的 0.9% 氯化钠液,并通过每日监测电解质来调整补液;不建议补充含葡萄糖的溶液。

解读:NVP 和 HG 最重要的干预措施是恰当的静脉补液和补充电解质。没有证据表明哪种补液方案最合适,但考虑到大多数因 HG 入院的孕妇都患有低钠血症、低氯血症和低钾血症,因此使用 0.9% 氯化钠液和氯化钾是最合适的。在维生素 B1 缺乏状态下,含葡萄糖的溶液会诱发 Wernicke 脑病,因此应避免使用含葡萄糖的溶液进行补液,并应给予高剂量(例如 100 mg)维生素 B1 静脉输注以预防 Wernicke 脑病。含葡萄糖的液体适合妊娠晚期的恶心和呕吐,用以预防和治疗饥饿性酮症。

3.3 合并症的防治 指南推荐:NVP 和 HG 可能会导致孕妇出现营养不良、脱水、电解质紊乱、胃食管反流、便秘、血栓等并发症,建议及时纠正水电解质失衡,预防血栓,合理应用维生素 B1、质子泵抑制剂、缓泻剂等药物。

解读:①NVP 和 HG 可能会导致电解质失衡,病情严重到需要输液的孕妇应每天监测尿素和血清电解质水平^[11]。②反复顽固性呕吐可能导致胃食管反流、食管炎或胃炎,可予组胺 2 型受体阻滞剂或质子泵抑制剂(PPIs)治疗^[13]。③NVP 或 HG 可因维生素 B1 缺乏而导致 Wernicke 脑病,所有因呕吐或饮食摄入严重减少而入院的孕妇都应补充维生素 B1(口服

100 mg, 3 次/d, 或作为复合维生素的一部分静脉滴注), 特别是在给予葡萄糖液体或肠外营养之前^[14]。

④患 HG 的孕妇发生静脉血栓栓塞 (VTE) 的风险增加^[15], 应使用低分子量肝素进行血栓预防; 在社区接受治疗的孕妇也需要评估 VTE 风险; 如果有使用低分子量肝素的禁忌应使用弹力袜; 如果不存在继续血栓预防的其他指征, 则可以在出院后停止血栓预防。⑤口服铁剂会引起恶心、呕吐和便秘, 既往或目前患 NVP 或 HG 的孕妇应考虑避免口服含铁制剂或使用其他补铁途径^[16]; 应询问孕妇的排便习惯, 如果出现便秘, 特别是在使用了昂丹司琼后, 应提供缓泻剂。

3.4 难治性 NVP 和 HG 的管理 指南推荐: 严重 NVP 或 HG 应考虑多学科诊治。当所有治疗方案均未能充分缓解症状时, 可考虑肠内或肠外营养治疗, 并转至胃肠病专科, 在进行药物治疗的同时积极采取多学科方法, 在考虑终止妊娠之前应提供所有治疗措施。

解读: 严重 NVP 和 HG 牵涉到全身多个系统, 应对患者进行综合评估和治疗, 积极寻求多学科支持, 如心理科和营养科。当所有其他药物治疗均未能充分控制症状时, 应考虑肠内管饲或肠外营养治疗^[2]; 经胃肠专科及多学科会诊后可考虑经鼻胃管、鼻十二指肠管、鼻空肠管或经皮内镜下胃造瘘术、胃空肠吻合术行肠内营养治疗; 全肠外营养可能会降低 HG 的发病风险, 但因其便捷度不高且费用昂贵, 还有引起严重并发症的可能, 故只有当其他治疗无法控制症状时才考虑, 使用时应密切监测多项相关指标。大约 10% 患 HG 的孕妇由于症状严重而选择终止妊娠, 而及时且有效的治疗可以减少这种情况发生, 只有所有治疗措施均失败后才考虑终止妊娠。

3.5 产前保健指导 指南推荐: 住院孕妇的出院指征包括: 已经耐受了适当的止吐治疗、能够耐受足够的口服营养摄入、能够维持机体的水分平衡、相关并发症已得到控制管理。在出院时, 医生需告知继续服用止吐药的适应证, 并进行宣教。患有严重 NVP 或 HG 且症状持续到孕中期末或孕晚期的孕妇应接受连续超声扫描以监测胎儿生长情况。

解读: 几乎 1/3 的孕妇会在同一孕期内再次入院^[17], 因此, 孕妇在条件满足的情况下才能出院, 出院时医生应建议其在适当的情况下继续使用止吐药, 并且告知如果症状和 (或) 体征复发 (例如持续呕吐、脱水) 时应如何处理。由于 HG 与早产、低出生体重儿、小于胎龄儿等母婴不良结局相关^[18], 故患有严重 NVP 或 HG 且症状持续到孕中期末或孕晚期的孕妇应接受连续超声扫描以监测胎儿生长情况。

4 NVP 和 HG 对母儿的影响及建议

4.1 对孕妇的影响 指南推荐: 应评估 NVP 和 HG 孕妇的严重程度和身心健康状况, 必要时予以心理治疗。当 HG 加剧孕妇已有的不良心理健康状况时, 应考虑其他给药途径, 积极使用止吐药并适当转诊。应向所有因恶心和呕吐入院的孕妇提供社会支持团体的信息。后续妊娠时建议早期使用在本次妊娠中有用的生活方式/饮食调整和止吐药, 以降低发生 NVP 和 HG 的风险。

解读: NVP 和 HG 可能会对孕妇的生活质量产生不利影响, 应根据孕妇的生活质量和社会状况评估其症状的严重程度, 还应对其身心健康状况进行全面评估, 必要时予以心理支持治疗^[19]; HG 还可能会加剧孕妇已有的不良心理健康状况, 特别是在因呕吐而无法口服药物或服药后无法被吸收时, 应考虑其他给药途径, 积极使用止吐药并适当转诊; 线上或线下的社会团体支持很有帮助, 应向所有因恶心和呕吐入院的孕妇提供有关社会支持团体的信息。长期来看, HG 对全因死亡率没有显著影响, 但妊娠期间经历过 HG 的女性患产后抑郁 (PND)、焦虑和产后创伤后应激障碍 (PTSD) 的风险增加, 且未来妊娠时存在 HG 复发的风险。对于后续妊娠, 建议早期使用在本次妊娠中有用的生活方式或饮食调整和止吐药, 以降低再次妊娠发生 NVP 和 HG 的风险^[20]。

4.2 对胎儿的影响 指南推荐: 轻中度 NVP 似乎对发育中的胎儿没有长期的负面影响, 还可能对妊娠有保护作用。HG 孕妇所产后的不良健康结局略有增加。

解读: 轻度至中度 NVP 似乎不会对发育中的胎儿产生负面的长期影响, 并且可能对妊娠有保护作用^[21]。HG 妇女后代的不良健康结局略有增加, 包括焦虑症、睾丸癌、注意力缺陷多动障碍和自闭症, 但各项研究之间存在相当大的异质性^[22]。

5 国内外指南对比分析

2015 年, 我国发布了《妊娠剧吐的诊断及临床处理专家共识 (2015)》^[3] (以下简称国内指南)。与本指南相比, 两者在 NVP 和 HG 的诊断和治疗方面存在一些异同。两份指南均强调了妊娠期恶心和呕吐对孕妇健康的不良影响, 并强调了早期识别和适时治疗的重要性。然而, 在诊断方面, 国内指南更倾向于基于临床表现进行判断, 而本指南更加推崇采用 PUQE 和 HELP 量表等更为客观的评估工具和标准, 以更准确地评估病情的严重程度, 同时强调不应过于依赖尿酮体检查。在治疗方面, 本指南强调了社区-日间门诊-住院分级诊疗的重要性, 列举了一线和二线的推荐用药, 并给出了更加精细和规范的用药建议。此外,

本指南倡导包括营养科、心理科、胃肠外科等多学科团队的参与,以提供全面的支持和治疗方案。综合而言,尽管存在一些差异,但两种指南都致力于改善孕妇的健康和生活质量,提高妊娠期恶心和呕吐患者的管理水平,最终改善母婴结局。

6 新进展和未来展望

本指南认为生长分化因子 15 (GDF15) 在 NVP 和 HG 发病机制中发挥重要作用。最新研究证实,胎儿产生的高水平 GDF15 是导致孕妇恶心呕吐的主要原因。一些影响 GDF15 表达的基因变异可降低孕前 GDF15 水平,增加孕期恶心呕吐风险。相反,先天性 GDF15 较高的妇女(如 β 地中海贫血患者)在妊娠期间的恶心呕吐发生率很低。这表明,胎儿 GDF15 水平和孕妇对其敏感性是决定孕期恶心呕吐的关键因素。未来研究可在此基础上寻找新的靶点,为预防和治疗 NVP 和 HG、改善妇女儿童健康做出贡献^[23]。

参 考 文 献

- 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: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2024, 131(7): e1 - e30.
- Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019, 5(1): 62.
- 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠剧吐的诊断及临床处理专家共识(2015) [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(11): 801 - 804.
- Jansen LAW, KOOT MH, Van't Hooft J, et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: a multistakeholder international consensus definition [J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2021, 266: 15 - 22.
- Koot MH, Grooten IJ, Post JAMV, et al. Ketouria is not associated with hyperemesis gravidarum disease severity [J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2020, 254: 315 - 320.
- Laitinen L, Nurmi M, Kulovuori N, et al. Usability of pregnancy-unique quantification of emesis questionnaire in women hospitalised for hyperemesis gravidarum: a prospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(5): e058364.
- MacGibbon KW, Kim S, Mullin PM, et al. Hyper emesis level prediction (HELP Score) identifies patients with indicators of severe disease: a validation study [J]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2021, 81(1): 90 - 98.
- Murphy A, Mccarthy FP, Mcelroy B, et al. Day care versus inpatient management of nausea and vomiting of pregnancy: cost utility analysis of a randomised controlled trial [J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2016, 197: 78 - 82.
- Jayawardena R, Majeed S, Sooriyaarachchi P, et al. The effects of pyridoxine (vitamin B6) supplementation in nausea and vomiting during pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2023, 308(4): 1075 - 1084.
- Alcocer C, Iraola M, Rom E, et al. Comparative dissolution profiles of two anti-emetic delayed release dosage forms of doxylamine and pyridoxine: Xonvea® tablets vs. Cariban® capsules [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2022, 26(12): 4420 - 4430.
- Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy [J]. *BMJ*, 2011, 342: d3606.
- Fiaschi L, Housley G, Nelson-Piercy C, et al. Assessment of discharge treatment prescribed to women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum [J]. *International Journal of Clinical Practice*, 2019, 73(1): e13261.
- Thélin CS, Richter JE. Review article: the management of heartburn during pregnancy and lactation [J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 51(4): 421 - 434.
- Oudman E, Wijnia JW, Oey M, et al. Wernicke's encephalopathy in hyperemesis gravidarum: a systematic review [J]. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 2019, 236: 84 - 93.
- Raia-Barjat T, Edebiri O, Chauleur C. Venous thromboembolism risk score and pregnancy [J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9: 863612.
- Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, et al. The management of nausea and vomiting of pregnancy: synthesis of national guidelines [J]. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2019, 74(3): 161 - 169.
- Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Hospital admission for hyperemesis gravidarum: a nationwide study of occurrence, reoccurrence and risk factors among 8.2 million pregnancies [J]. *Human Reproduction*, 2016, 31(8): 1675 - 1684.
- Fiaschi L, Nelson-Piercy C, Gibson J, et al. Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study [J]. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2018, 32(1): 40 - 51.
- Faramarzi M, Yazdani S, Barat S. A RCT of psychotherapy in women with nausea and vomiting of pregnancy [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2015, 30(12): 2764 - 2773.
- O'Hara M. Experience of hyperemesis gravidarum in a subsequent pregnancy [J]. 2017, 27(3): 309 - 318.
- Koren G. Safety considerations surrounding use of treatment options for nausea and vomiting in pregnancy [J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2017, 16(11): 1227 - 1234.
- Nijsten K, Jansen LAW, Limpens J, et al. Long-term health outcomes of children born to mothers with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis [J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2022, 227(3): 414 - 429.
- Fejzo M, Rocha N, Cimino I, et al. GDF15 linked to maternal risk of nausea and vomiting during pregnancy [J]. *Nature*, 2024, 625(7996): 760 - 767.

(收稿日期: 2024-05-23)