

妊娠剧吐的研究进展

叶扬子, 李雪兰

(西安交通大学第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710061)

[摘要] 妊娠剧吐(HG)是孕妇在妊娠前期最常见的疾病之一,如果不能得到有效的治疗,会导致孕妇出现营养不良、胃肠道损伤、电解质紊乱、尿酮体阳性、酮症酸中毒等症状,严重时还会导致神经系统损伤而引发 Wernicke 脑病,若不能获得有效的治疗,会危及孕妇的生命。HG 还可能会对胎儿造成不利的影响,如发育迟缓、体重下降、早产等。HG 的病因至今尚未明确,主要认为与遗传、内分泌、感染等多种因素有关。近年来学者们从现行的治疗方案、管理方法、病因,以及 HG 对胎儿和产妇的影响等进行了研究,本文就以上几个部分对 HG 的研究成果进行综述。

[关键词] 妊娠剧吐;妊娠恶心呕吐;妊娠期管理;病因;治疗;妊娠

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.06.011

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2025)06-0070-05

Research progress on hyperemesis gravidarum

YE Yangzi, LI Xuelan

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of
Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China)

[Abstract] Hyperemesis gravidarum (HG) is one of the most common conditions affecting pregnant women during early pregnancy. If not effectively treated, HG can lead to complications such as malnutrition, gastrointestinal damage, electrolyte imbalance, positive urine ketones, ketoacidosis, and in severe cases, neurological damage that may result in Wernicke's encephalopathy, posing a serious threat to maternal life. HG may also adversely affect fetal development, potentially causing growth restriction, low birth weight, and preterm birth. The etiology of HG remains unclear, but it is believed to be associated with multiple factors including genetics, endocrine changes, and infections. In recent years, scholars have conducted extensive research on current treatment protocols, management strategies, etiological mechanisms, and the impact of HG on both mother and fetus. This paper reviews recent research findings on these aspects of HG.

[Key words] hyperemesis gravidarum; nausea and vomiting of pregnancy; pregnancy management; etiology; treatment; pregnancy

妊娠恶心呕吐(nausea and vomiting of pregnancy, NVP)是孕期最常见的症状之一,影响约 85% 的孕妇,其复发率为 23.8%~34.4%。NVP 通常发生在妊娠第 6 至第 8 周之间,并在妊娠 12 周时达到峰值。大多数孕妇的症状会在妊娠第 16 至第 20 周之间自行消失或缓解^[1]。严重的、持续性 NVP 可能会进一步发展为妊娠剧吐(hyperemesis gravidarum, HG),妊娠早期住院治疗的主要原因之一即为 NVP。鉴于 NVP 在妊娠早期的发病率较高,且轻度 NVP 具有自限性,产科医生、孕妇本人及其家属容易忽视 NVP 或错估其严重性,进而导致针对 NVP 的

治疗滞后且不足。此外,一些孕妇因担心药物对胎儿可能会产生不良影响,而不寻求治疗,倾向于观察。一旦轻度 NVP 发展为严重 NVP 或 HG,不仅会严重影响产妇的心理状态、降低其生活质量,而且会增加产妇的健康负担,严重时甚至会危及母婴的安全,甚至有可能导致终止妊娠^[2]。因此,推动研究 HG 的治疗和预防至关重要。

1 治疗管理方案

1.1 药物治疗

目前临床上治疗 HG 的办法主要为使用止吐药止吐。除止吐药外,有研究表示维生素 B6 或其联合

[收稿日期] 2024-10-21

[作者简介] 叶扬子(2000—),女,在读硕士研究生,主要从事妊娠期高血压疾病相关研究。

[通讯作者] 李雪兰,主任医师。

多西拉敏、甲氧氯普胺(胃复安)、昂丹司琼、异丙嗪、糖皮质激素、补液等亦可治疗 HG^[3]。

多西拉敏能有效缓解 NVP 的临床症状,且具有良好的耐受性。此外,多数研究提示孕期应用多西拉敏/吡哆醇并不会导致胎儿发育异常,但存在副作用,如嗜睡、口干、头晕、便秘等。Bérard^[4]等人通过在魁北克地区进行队列研究发现,怀孕前三个月服用维生素 B6-多西拉敏可增加胎儿先天发育异常的风险。该研究通过对魁北克地区 1998 至 2015 年妊娠期使用止吐药的病例进行随访,发现这 17 年间共有 45 623 例孕妇在使用维生素 B6-多西拉敏止吐,且结论表示该药物暴露与脊柱裂风险增加相关,包括神经系统、骨骼肌肉系统缺陷风险增加。但鉴于该研究对象的人种局限性及数据时效性不佳,目前的数据还不能对多西拉敏和维生素 B6 的疗效及安全性作出明确的判断,仍需要通过大样本、严格设计的临床试验来评价其疗效和安全性。

胃复安是一种多巴胺 D2 受体拮抗剂,其作用机制为:通过阻断化学受体启动区域的多巴胺受体,对脑呕吐中枢进行有效地抑制,从而对呕吐中枢产生强大而持久的抑制效果,起到止吐的作用。Schrager^[5]等人于 2023 年的一项随机、双盲对照临床研究对比胃复安与异丙嗪治疗糖尿病酮症酸中毒的效果,结果显示胃复安在提高 HG 的治疗效果上与异丙嗪无显著差异,但所造成的头晕、嗜睡、肌张力紊乱等副作用明显降低。孕早期用药的安全性也备受重视。一项包含 6 个病例对照研究、涉及 406 872 名孕妇的系统综述结果显示,在孕早期应用胃复安并不会导致胎儿先天发育异常^[5]。尽管胃复安在安全性上对胎儿没有明显的致畸作用,但其潜在风险不容忽视。这种药物可能诱发胎儿在发育过程中出现延迟或异常的运动能力发展,即迟发性运动障碍(LID)。鉴于这些风险因素,胃复安在目前的医疗实践中仅被作为治疗 NVP 的二线用药,只有在其他一线治疗方法均无法有效控制症状时,医生才会考虑使用胃复安作为辅助治疗手段。这一决策需要在充分评估患者的具体情况和潜在风险后做出。

昂丹司琼是 5-羟色胺受体阻断药,可以有效改善妊娠期呕吐症状。一项关于妊娠期使用昂丹司琼与胎儿先天性畸形风险之间关联性的研究结果表明,在妊娠前 3 个月有昂丹司琼用药史的孕妇,胎儿

出现唇腭裂的风险有所增加^[6]。此外,还有 Zambelli-Weiner 等^[7]深入探讨了孕妇在妊娠前三个月内使用昂丹司琼的胎儿致畸风险,研究结果表明,胎儿出现唇腭裂和心脏缺陷的风险明显呈升高趋势,然而,该研究所采用的数据分析方法可能导致了选择偏差和暴露识别错误,这些问题可能会影响研究结果的准确性和可靠性。尽管妊娠早期使用昂丹司琼可能与胎儿口面部畸形和心脏畸形相关,但目前其因果关系尚不明确,对于这一关系的解释仍需依赖于更多科学严谨的实验和研究。同时,上述两项研究都暴露出在研究设计和数据处理过程中存在的不足,如样本大小、对照组设置、变量控制等方面的问题,这些都可能对最终的结论产生重要影响。Tabrizi 等^[8]同样指出,目前的研究结果并不足以支持在妊娠初期完全禁止使用昂丹司琼。Suarez 等^[9]的研究则表明,在妊娠早期合理应用昂丹司琼是相对安全的,并且不会显著提高流产等不良妊娠结局的风险。这一研究发现为临床医生在处理此类药物时提供了更为细致的指导和依据。通过综合分析这些研究成果,可以更好地平衡治疗效果与潜在风险,确保母婴健康。

异丙嗪作为 H1 受体阻滞剂,在临床上被广泛应用于消化道呕吐的预防和治疗,因此被广泛用于防治 NVP 和 HG。多项研究结果均显示,异丙嗪作为治疗 NVP 的药物,不仅安全而且疗效显著。它不仅仅具备抑制恶心和呕吐的基本功能,还能通过镇静作用,帮助患者保持情绪稳定,在一定程度上提高睡眠质量。这种双重特性使得异丙嗪在临床上备受青睐,成为治疗 NVP 的重要治疗方式。目前的研究尚未有确凿证据证明妊娠早期使用异丙嗪与胎儿先天性畸形之间存在必然关联^[10]。英国皇家妇产科协会(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG)指南推荐其为 NVP 治疗一线药物^[11],而加拿大妇产科医师协会(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC)的指南将其列为 NVP 管理的二线、三线药物^[12]。在使用过程中应按照实际情况做出调整,若出现不良反应,应立即停药。

在其他止吐药物及治疗方案都效果不佳时,糖皮质激素就是治疗 NVP 的最后手段。Safari 等人于 1998 年通过一项随机对照试验来比较甲泼尼龙和异丙嗪对 NVP 的疗效,结果显示两组患者的症状改善

情况并无明显不同,但甲泼尼龙组的再入院率更低。Park-Wyllie 等人于 2000 年一项研究表明,妊娠前 3 个月使用泼尼松龙虽能有效改善 HG,但会增加胎儿唇腭裂发生风险。美国妇产科协会(American College of Obstetricians and Gynaecologists, ACOG)建议当其他方案都无效或效果差时才将糖皮质激素作为最终治疗方案^[13]。RCOG 同样将其归类为 NVP 治疗的三线药物,仅在一、二线治疗均无效后谨慎选用,加拿大妇产科医师协会推荐其仅可用于治疗顽固性 NVP^[12]。

1.2 脱敏疗法

一些动物实验及人群研究结果均可证实脱敏治疗是有效的。首先给予低剂量生长分化因子 15 (growth differentiation factor 15, GDF15),再次给予大剂量 GDF15,可使小鼠对 GDF15 的不良反应脱敏。妊娠前高水平的 GDF15 可减少妊娠期 HG 的发生。对脱敏反应的研究提示,可以通过两种方式来预防 HG^[3]:①通过提前增加 GDF15 循环水平,从而降低她们在怀孕期间对 GDF15 的敏感性。二甲双胍是一种已知可增加循环中 GDF15 水平的药物,提前使用可使孕产妇更好地适应怀孕期间升高的 GDF15,即降低对 GDF15 高水平环境的敏感度。②在怀孕期间,降低 GDF15 水平,例如胎儿遗传了 GDF15 降低突变基因的患者,可能会显著减轻 HG 症状。当胎儿遗传该突变时,携带 GDF15 基因敲除突变的患者是可生育的,并且有正常健康的妊娠过程和胎儿。这些人群研究结果表明,减少 GDF15 可能是安全可行的。近期对人类 GDF15 纯合子敲除的鉴定和表征进一步支持了这一观察结果,表明完全缺乏 GDF15 的人类可以超过平均预期寿命并具有生育能力,而且没有证据表明疾病患病率或代谢功能障碍增多^[13]。此外,研究中有三名受试者作为 GDF15 基因敲除者(其中两个是纯合基因敲除者)在怀孕期间均未报告恶心呕吐,这为阻断 GDF15 可能预防 HG(和 NVP)提供了支持^[14]。

2 病因研究

根据 Dean 等^[3]为制作研究妊娠剧吐相关问题的系统性证据图谱进行检索及筛选,具有参考意义的 71 项研究试图找到 HG 的病因。其中 8 项试图确定遗传原因,17 项研究了幽门螺杆菌在 HG 病因

学中的作用,23 项研究了各种实验室标志物在 HG 病因学中的作用,18 项评估了社会心理因素起到的作用,5 项评估了其他可能的原因,如神经系统功能障碍、饮食因素和前庭系统等。在评估幽门螺杆菌的 17 项研究中,有 3 项为系统性回顾研究,其余 14 项均为前瞻性病例对照研究。迄今为止,虽然有一项系统综述评估了 HG 与多不饱和脂肪酸的关系,但尚未对已发表的关于 HG 的遗传因素、实验室标记物和可能的社会心理原因的报告进行系统综述。

2.1 分化生长因子 15

曾有对中国孕妇的前瞻性研究显示,孕早期恶心呕吐病人血清 GDF15 水平明显高于非妊娠期女性。Fejzo 等^[15]对妊娠期恶心呕吐和未发生恶心呕吐的孕妇进行了比较,结果显示 GDF15 在妊娠期剧吐患者的血清中明显增高,但随病情好转差异逐渐消失,说明 GDF15 增高可能与其临床表现相关。该课题组纳入共计 1 586 名孕产妇作为样本进行了全外显子测序,分别为 926 名妊娠剧吐孕妇和 660 名非妊娠剧吐孕妇,结果得出 rs1058587、rs372120002 与妊娠剧吐有高度相关性,携带 rs1058587 基因型“C”的孕妇相比于基因型“G”型孕妇有更高的妊娠剧吐发生风险,欧洲人群($OR=1.64, 95\%CI:1.37\sim1.97$)和非欧洲人群($OR=2.13, 95\%CI:1.19\sim3.80$)中均存在这种风险^[16]。在此基础上,课题组还对 5 个家系的妊娠剧吐复发病例进行了外显子测序,研究发现,GDF15 风险等位基因 rs16982345 与妊娠剧吐复发有相关性,携带 rs16982345 基因型“AG/GG”的妊娠女性妊娠剧吐复发风险是携带基因型“AA”妊娠女性的 7.98 倍($95\%CI:1.26\sim50.55$)^[16];GDF15 在家族性孕吐中的作用与 GDF15 的表达呈正相关,这说明 GDF15 与妊娠剧吐有一定的相关性,甚至可能具有遗传性。目前,另有研究指出 GDF15 水平与人体食欲调节存在关联,这或许是妊娠期 GDF15 水平上升导致妊娠恶心、呕吐乃至 NVP 的原因之一^[16]。我们推测 GDF15 基因在孕早期表达下调,而 GDF15 基因缺失突变(G)增加了孕妇对 GDF15 的敏感性,但由于妊娠期 GDF15 表达下降,故如果胎儿遗传了相同的突变,则妊娠期症状减轻。除了怀孕前的 GDF15 循环水平相关因素外,与怀孕期间 GDF15 循环水平相关的其他因素也可能改变风险。

2.2 胎盘介导

Niebyl 等人于 2010 年研究发现无胎(完全性葡萄胎)与 NVP 有较高相关性,推测 NVP 来源于胎盘刺激,而不是来自于胎儿。该研究还发现,高龄、单胎及吸烟孕妇发生 NVP 的风险更低,提示其胎盘体积都偏小。Vandraas 等人于 2013 年研究发现高胎盘质量/出生体质量比值越高, HG 发生风险越高,但这一现象只局限于怀女胎的情况,并已证明胎盘体积与 NVP 发病密切相关。另外,由胎盘滋养层细胞合成出的性激素,如人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)、雌二醇(estradiol, E2)和孕激素(progesterone, P4)都与 NVP、HG 的发生发展关系密切。Kaplan 等在 2003 年的研究显示,在 HG 病人血清中,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达显著增高,且 TNF- α 可调控 hCG 的生成与释放,参与 HG 的发生发展。而前期研究发现, GDF15、胰岛素样生长因子结合蛋白-7(insulin-like growth factor binding protein 7, IGFBP-7)在 HG 发生发展过程中起重要作用,他们也在胎盘组织中高表达。以上都能论证胎盘参与了 HG 的发生发展。

2.3 幽门螺杆菌感染

人群调查发现,幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染可引发 NVP、HG,并与病情轻重及病程密切相关。Tang 等^[17]在 HG 和 NVP 群体中发现其 Hp 感染率明显高于健康产妇,这提示 Hp 感染与 HG 发生相关。Hp 感染所致 HG 发病机制为 Hp 感染引起机体体液滞留、胃酸增多,从而诱发 HG,故提出“根除 Hp 可减轻 HG 严重程度”的假说。但也有些学者对此有不同的看法。Boltin 等人于 2014 年的研究表明, Hp 并没有提高阿拉伯裔的以色列女性发生 HG 的概率。上述结论存在较大差异,其原因可能在于不同研究对于 HG 的定义不尽相同,从而引起了研究对象的高度异质性。

3 HG 对产妇和胎儿的影响

HG 至今仍是孕妇死因之一^[3]。HG 是 2019 年博茨瓦纳孕产妇死亡的第四大原因,本世纪在美国和英国也有死亡报告,死因包括甲状腺毒症、血栓栓塞、自杀、因韦尼克脑病导致脑损伤/死亡,以及导致

心脏骤停的严重电解质紊乱。治疗性终止妊娠发生率为 6%^[18]。持续剧烈的呕吐可导致视网膜出血、气胸、食管撕裂和肋骨骨折^[19],还与胎盘功能障碍和肝肾疾病的风险增加有关。

HG 患者所分娩新生儿出生结局和新生儿发病率的相关性也很显著,34 周前早产风险增加 2.8 倍,低出生体重风险增加 1.4 倍,新生儿重症监护病房入住风险增加 1.2 倍^[20]。未进食叶酸的患者神经管缺陷的风险增加 2.1 倍,维生素 K 缺乏症和颅内出血的报道直接证明母体营养缺乏会对胎儿结局产生持久影响。重要的是,研究显示宫内发育迟缓儿与 HG 相关的风险(4.8 倍)高于慢性高血压、先兆子痫、大麻、烟草、可卡因和安非他明等所造成的影响^[21]。在一项针对因 HG 住院的女性研究中,孕期体重增加不足和孕 13~18 周前未恢复孕前体重都是分娩宫内发育迟缓儿的危险因素^[22]。

4 结语

HG 作为十分常见的妊娠早期症状,会显著提升孕妇及胎儿面临多种不利后果的可能性。因此,有效预防和/或安全治疗 HG 以改善症状和营养是有益的。本文通过综述 HG 现行的治疗方案、管理方法、病因、HG 对胎儿及产妇的影响,让临床医师与产妇更加了解这一疾病的本质。未来,我们还要对有妊娠剧吐症孕妇的生理指标和生存质量给予更多的重视,不断完善诊疗方案的制定及临床管理办法,以减少孕妇及胎儿的不良结局。此外,关于病因研究,我们可以关注分化生长因子 15 与妊娠剧吐的关联,这将为我们研究妊娠剧吐的发病机制提供新的思路 and 方向。

[参考文献]

- [1]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.
- [2]Nurmi M,Rautava P,Gissler M,et al.Incidence and risk factors of hyperemesis gravidarum: a national register-based study in Finland,2005-2017[J].Acta Obstet Gynecol Scand,2020,99(8):1003-1013.
- [3]Dean C R,Nijsten K,Spijker R,et al.Systematic evidence map of evidence addressing the top 10 priority research

- questions for hyperemesis gravidarum [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(9):e052687.
- [4] Bérard A, Sheehy O, Gorgui J, et al. New evidence for concern over the risk of birth defects from medications for nausea and vomiting of pregnancy[J]. *J Clin Epidemiol*, 2019, 116:39-48.
- [5] Schrager N L, Parker S E, Werler M M, et al. The association of nausea and vomiting of pregnancy, its treatments, and select birth defects: findings from the national birth defects prevention study[J]. *Birth Defects Res*, 2023, 115(3):275-289.
- [6] Sun L, Xi Y, Wen X, et al. Use of metoclopramide in the first trimester and risk of major congenital malformations: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(9):e0257584.
- [7] Zambelli-Weiner A, Via C, Yuen M, et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects [J]. *Reprod Toxicol*, 2019, 83:14-20.
- [8] Tabrizi S, Heidari S, Rafiei H, et al. Investigation role of ondansetron on long QT interval among non-cardiac patients[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 71:102971.
- [9] Suarez E A, Boggess K, Engel S M, et al. Ondansetron use in early pregnancy and the risk of miscarriage[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2021, 30(2):103-113.
- [10] Fiorentini M, Nedu B, Dapoto F, et al. When time is brain: A systematic review about Wernicke encephalopathy as a dramatic consequence of thiamin deficiency in hyperemesis gravidarum [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36(2):2223678.
- [11] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin No.189: nausea and vomiting of pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(1):e15-e30.
- [12] Einion A. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum [J]. *Pract Midwife*, 2016, 19(9):33-35.
- [13] 马丽娜, 漆海宁, 邢建红, 等. 妊娠恶心呕吐的妊娠期管理现状与展望 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2024, 51(3):306-311.
- [14] Fejzo M S, MacGibbon K W, First O, et al. Whole-exome sequencing uncovers new variants in GDF15 associated with hyperemesis gravidarum [J]. *BJOG*, 2022, 129(11):1845-1852.
- [15] Fejzo M S, Fasching P A, Schneider M O, et al. Analysis of GDF15 and IGFBP7 in hyperemesis gravidarum support causality [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2019, 79(4):382-388.
- [16] 朱梦一, 高敬书, 王宇, 等. 生长分化因子 15 与不良妊娠结局的研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2023, 42(5):419-423.
- [17] Tang Y, Yang Y, Lv Z, et al. Adverse pregnancy outcomes and helicobacter pylori infection: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(10):e14588.
- [18] Nijsten K, Minnen L V D, Wieggers H M G, et al. Hyperemesis gravidarum and vitamin K deficiency: a systematic review [J]. *Br J Nutr*, 2022, 128(1):30-42.
- [19] Munk-Olsen T, Liu X, Madsen K B, et al. Postpartum depression: a developed and validated model predicting individual risk in new mothers [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1):419.
- [20] Nijsten K, Jansen L A W, Limpens J, et al. Long-term health outcomes of children born to mothers with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(3):414-429.e17.
- [21] Sasso E B, Bolshakova M, Bogumil D, et al. Marijuana use and perinatal outcomes in obstetric patients at a safety net hospital [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 266:36-41.
- [22] Meinich T, Trovik J. Early maternal weight gain as a risk factor for SGA in pregnancies with hyperemesis gravidarum: a 15-year hospital cohort study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1):255.

[专业责任编辑:王慰敏]

[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:杨寅]