

# Adverse Effects and Toxic Side Effects of Magnesium Sulfate in the Treatment of Severe Preeclampsia/Eclampsia and Meta-analysis

Suhuan Yao

Henan Nursing Vocational College, Anyang, Henan, 455000, China

## Abstract

**Objective:** To analyze the adverse reactions and toxic side effects of magnesium sulfate in the treatment of severe preeclampsia/eclampsia for clinical reference. **Results:** 12520 cases of pregnant women treated with magnesium sulfate were included, and the patients who were intravenously administered the drug showed more life-threatening adverse reactions such as flushing, nausea, vomiting, palpitations, muscle weakness, respiratory depression, acute kidney injury and postpartum hemorrhage and cardiac arrest, and loss of consciousness, with an effective drug concentration of 1.8~3.0 mmol/L (4.2 mg/dl~7.2 mg/dl). **Conclusion:** The therapeutic window for the use of magnesium sulfate for the prevention and control of severe preeclampsia/eclampsia is extremely narrow and is prone to substandard therapeutic concentrations and toxicity, requiring intensive monitoring of blood magnesium concentrations.

## Keywords

severe preeclampsia; severe pre-eclampsia; eclampsia; magnesium sulfate

# 硫酸镁治疗重症子痫前期 / 子痫的不良反应及毒副作用的荟萃分析

姚素环

河南护理职业学院, 中国·河南 安阳 455000

## 摘要

**目的:** 分析硫酸镁治疗重症子痫前期/子痫的不良反应和毒副作用, 为临床提供参考。**结果:** 纳入使用硫酸镁治疗的12520例孕产妇, 静脉用药的患者更多表现为潮红、恶心、呕吐、心悸、肌肉无力、呼吸抑制、急性肾损伤及产后出血和心跳骤停、意识丧失等危及生命的不良反应, 其有效药物浓度为1.8~3.0mmol/L (4.2mg/dl~7.2mg/dl)。**结论:** 使用硫酸镁预防和控制重症子痫前期/子痫的治疗窗极窄, 很容易出现治疗浓度不达标及中毒的情况, 需加强监测血镁浓度。

## 关键词

重症子痫前期; 重症先兆子痫; 子痫; 硫酸镁

## 1 引言

重症先兆子痫 / 子痫是引起危重孕产妇发病和死亡的主要疾病之一, 硫酸镁是临床上的首选药物, 但为了达到预防和治疗水平, 临床中不良反应及毒性作用更加常见<sup>[1,2]</sup>。如不同的用药方式、注射部位疼痛、局部感染、用药剂量等明显影响治疗效果, 同时严重的不良反应, 如可能出现呼吸抑制、心跳骤停等威胁患者生命安全如不同的用药方式、注射部位疼痛、局部感染、用药剂量等明显影响治疗效果, 同时严重的不良反应, 如可能出现呼吸抑制、心跳骤停等威胁患

者生命安全<sup>[2,3]</sup>。目前国内外关于此方面的研究混乱, 药物的最佳剂量范围仍有待确定和验证, 即以最小的剂量范围达到最优化的治疗等目的, 治疗过程中需要动态监测血镁浓度以探寻此范围而最大限度的降低副作用<sup>[1-3]</sup>。论文拟就国内外文献中报道的硫酸镁使用方法、不良反应及毒副作用进行荟萃分析, 以期提供更多的临床参考。

## 2 资料与方法

### 2.1 资料来源

使用计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台 (VIP) 以及英文数据库包括 Pubmed 等数据库, 检索时限至 2023 年 11 月 15 日。中文检索式为 (“重症子痫前期” 或 “重症先兆子痫”) 与 “硫酸镁”; 英文检索词为 eclampsia、magnesium。手工检索相

**【作者简介】** 姚素环 (1980-), 女, 中国陕西延安人, 硕士, 讲师, 从事妇产科疾病研究。

关文献全文。获得的文献均导入 Zotero，进行筛选及阅读。限定研究类型为随机对照研究；由两位研究人员同时进行文献筛选，如意见不一致，则有第三位研究人员仲裁后决定。

## 2.2 文献纳入和排除标准

①纳入标准：纳入重症先兆子痫的孕产妇。重症先兆子痫的诊断标准参考 ACOG 标准<sup>[9]</sup>。基于先兆子痫妇女的以下任何一项发现：收缩压  $\geq 160\text{mmHg}$  和 / 或舒张压  $\geq 110\text{mmHg}$ ，血小板减少症 ( $<10000/\text{mm}^3$ )、肝功能异常(转氨酶升高至正常值的两倍或药物不能缓解的右上腹部/上腹部疼痛)、肾功能异常(肌酐  $> 1.1\text{mg/dl}$  或正常值的二倍)、急性肺水肿和 / 或新发大脑和 / 或视觉症状。

②排除标准：在用药之前即发生子痫的患者；存在使用硫酸镁的禁忌证：过敏、急慢性肾脏疾病、意识水平下降。

## 2.3 质量评价

纳入研究的质量和偏倚风险由两名独立评审员进行评估。纳入的随机对照研究质量使用 Jadad 量表进行评估。

## 2.4 质量控制

研究的文献检索、筛选、数据提取、数据分析及质量评价等过程由两名独立评审员完成，当出现分歧时则由第三名研究者讨论解决并由第 3 位研究者进行仲裁达成一致。

## 2.5 统计学分析

采用 Excel 2022 软件提取数据并建立数据库，利用

Revman 5.4.1 进行荟萃分析。对不良反应或毒性事件作为二分类变量进行复制，计算合并 OR 和 95%CI 估计总体效应大小。采用 Q 检验和  $I^2$  检验进行异质性检验，利用  $I^2$  值和 P 值衡量异质性水平，若  $I^2 < 50\%$  且  $P > 0.05$  则认为不存在异质性，采用固定效应模型计算合并统计量并绘制森林图；否则则认为存在异质性，采用固定效应模型。当出现异质性存在时，先采用敏感性分析排除可能性异质性因素，再对剩下的同质性研究采用固定效应模型进行合并分析。采用 Egger 检验和漏斗图进行发表偏倚的评估，若 Egger's t 检验  $P < 0.05$  或漏斗图不对称可能存在发表偏倚。

## 3 结果

### 3.1 纳入文献情况

根据检索式，中国知网初步检索文献 36 篇，万方数据库 5 篇，维普数据库 5 篇，Pubmed 125 篇。根据研究内容、纳入排除标准，剔除重复研究 6 项，筛查不相关研究共 103 项，数据不完全研究 10 项，非随机对照的前瞻性观察性研究 5 项，荟萃分析 22 篇，最终纳入 25 项研究。纳入过程见图 1。

### 3.2 纳入文献质量评价

使用 Review Manager 5.4.1 对纳入各项研究进行偏倚评估，见图 2 及图 3。

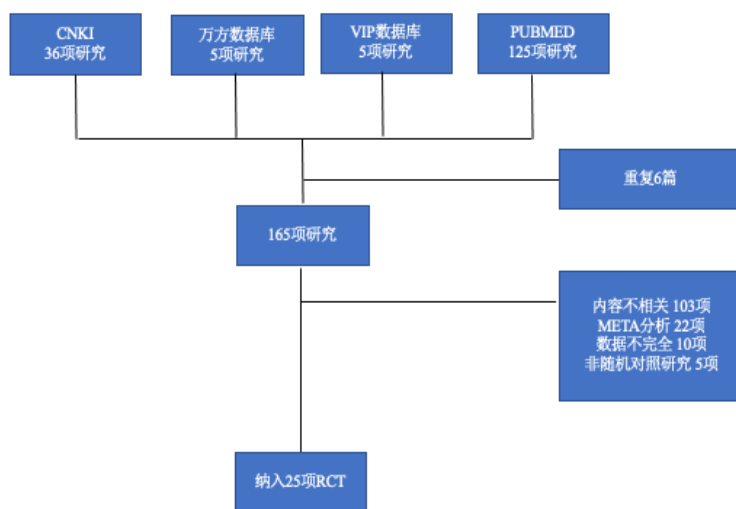


图 1 纳入研究流程

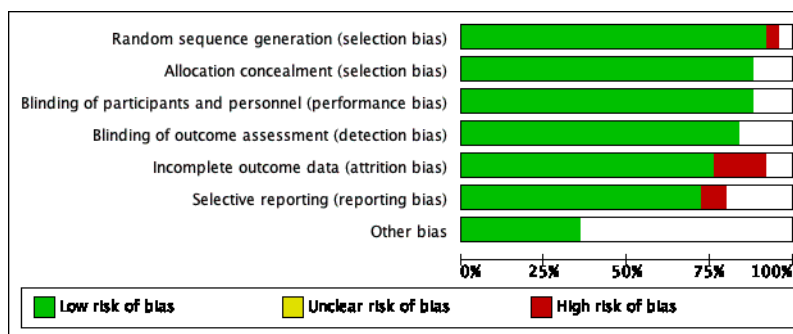


图 2 纳入研究风险偏倚

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abdul 2013	+	+	+	+	+	+	+
Ana 2019	+	+	+	+	+	+	+
Anish 2017	+	+	+	+	+	+	
Belfort 2003	+	+	+	+	+	+	
BHATTACHARJEE 2011	+	+	+	+	+	+	+
Caroline 1990	+	+	+	+	-	-	
Chowdhury 2009	+	+	+	+	+	+	
Elizabeth 2023	+	+	+	+	+	+	
Emmanuel 2020	+	+	+	+	-	+	
Joelcio 2010	+	+	+	+	+	+	+
Kashanlian 2016					+	+	
Lalthakimi 2011	+	+	+	+		+	
Lucas 1995	+	+	+	+	+		
Magpie 2003	+	+	+	+	+	+	+
Mosammat 2002	+	+	+	+	+	+	
Obanimoh 2023	+	+	+	+	+	+	+
Paullino 2017	+	+	+	+	+	+	+
Paullino 2018	-		+				
Pradip 2017	+				+		
Sabina 2014	+	+	+	+	+		
Sawhney 1999	+	+	+	+	-		
Shilva 2006	+	+			+	+	
Suvarna 2011	+	+	+	+	-	-	
Titus 2021	+	+	+	+	+	+	+
Waleed 2016	+	+	+	+	+	+	+

图 3 纳入研究各项风险偏倚

### 3.3 荟萃结果分析

在纳入的 25 项研究<sup>[4-28]</sup>中，有 2 项为全球多中心研究<sup>[6,15]</sup>，1 项研究来自美国<sup>[5]</sup>、10 项来自东南亚<sup>[4,9,11,13,16,19,20,24-26]</sup>（印度、伊朗、孟加拉国）、7 项来自非洲<sup>[7,8,10,14,17,21,23]</sup>（尼日利亚、加纳、津巴布韦）、5 项拉丁美洲地区<sup>[12,18,22,27,28]</sup>（巴西、巴拿马）。研究总纳入 19566 例孕产妇，其中 12520 例孕产妇使用了硫酸镁。纳入研究的特点见表 1。

不同研究使用的硫酸镁的方式不一。经典的硫酸镁使用方式有如下三种：Pritchard 方案、Zuspan 方案和 Dhaka 方案。其中，Pritchard 方案<sup>[29]</sup>的给药方式为：先给予 4g 硫酸镁 5~10min 内缓慢静脉注射、然后肌肉注射 10g（每边臀部 5g）总量为 14g 的负荷剂量，序贯每 4h 臀部肌肉注射 5g，连续 24h，本研究纳入 14 项研究<sup>[4,6-10,13,15,16,18,20-23]</sup>使用 P 方案；Zuspan 方案<sup>[30]</sup>的给药方式为：负荷剂量为 5~10min 内缓慢静脉注射 4g 硫酸镁，之后每小时静脉注射 1~2g，持续 24h，本研究纳入 4 项研究方案<sup>[6,17,27,28]</sup>使用 Zuspan 方案；Dhaka 的给药方案为负荷量为 10g 硫酸镁，序贯剂量为 5g/4h，有 4 项研究<sup>[19,24-26]</sup>使用了 Dhaka 方案。考虑到大剂量硫酸镁应用的不良反应及中毒风险，3 项研究<sup>[11,12,17]</sup>使用 4~6g 静脉使用作为负荷量，序贯 1g/h 作为更低剂量的方案。由于不同研究之间的研究组和对照组不同，且报告的不良反应不一致，无法通过数据合并比较何种方式更优。

不同的研究报道的硫酸镁应用的不良反应不一，主要分为注射相关不良反应，药物不良反应两类。注射相关的不良反应有瘙痒（824，50.8%）、注射部位不适（1751，25.4%）、注射部位脓肿（15，1.19%）、注射部位出血（238，3.45%）；仅使用了肌肉注射的孕产妇才发生注射相关不良反应。药物不良反应包括眩晕（294，2.57%）、恶心/呕吐（346，2.84%）、心动过速（122，20.54%）、肌肉无力（438，3.85%）、腱反射降低及其他不良反应（336，22.73%）；严重的不良反应包括产后出血（27，2.34%）、呼吸抑制（166，1.89%）乃至心跳骤停（8，0.13%）等。部分研究虽然进行了血镁的浓度监测，但是报道血镁浓度达到中毒浓度的研究仅有 1 项，在该研究中，血镁水平 > 7mmol/L 的患者有 9 例，占使用硫酸镁人数的 3.75%。

## 4 讨论

早在 1906 年，硫酸镁被首次推荐用于重症子痫前期/子痫患者，迄今已有 100 多年的历史，目前已经成为预防和控制子痫发作的一线用药<sup>[31]</sup>。硫酸镁并不能通过血脑屏障，可能通过结合外周的神经肌肉位点、减少脑血管痉挛和脑缺血来预防子痫。可已经有多项循证医学证据表明，硫酸镁在预防和控制子痫方面，优于地西洋<sup>[32]</sup>、苯巴比妥<sup>[33]</sup>、利尿剂<sup>[34]</sup>、尼莫地平<sup>[6]</sup>等药物。

经典的硫酸镁使用方法包括 Pritchard 方案、Zuspan 方案以及 Dhaka 方案，其中 Pritchard 方案和 Dhaka 方案都采用了负荷剂量联用维持给药、静脉用药联合肌肉注射的用法。Dhaka 的负荷剂量相对更低，在孟加拉国的 Dhaka 医院率先采用<sup>[19]</sup>。中国人相对欧美人种体型更小，在《2020 年妊娠期高血压疾病诊治指南》<sup>[1]</sup>中推荐的硫酸镁的用法更加接近较低剂量的 Zuspan 方案，针对重度子痫前期和子痫发作后的子痫发作预防，推荐使用负荷剂量 2.5~5.0g，溶

于 10% 葡萄糖溶液 20ml 静脉推注 15~20min，继而 1~2g/h 静脉滴注维持，保证 24h 总剂量不超过 25g。夜间患者睡眠前可停用静脉给药，改用肌肉注射，用法为 25% 硫酸镁 20mL+2% 利多卡因 2mL 臀部深部肌肉注射。在一些研究<sup>[11,12,17]</sup>中，产后使用更低剂量（4g 负荷量，序贯 1g/h）更低疗程（6h 或者 12h）可能引起更低的不良反应，而不影响子痫的控制效果。一项 Cochrane 荟萃分析<sup>[35]</sup>试图找到用最小有效剂量给药 MgSO<sub>4</sub> 以降低抽搐风险的最佳策略，但由于可用的试验太少，他们未能得出最佳策略的结论。

本研究发现，仅使用了肌肉注射的孕产妇发生注射相关不良反应，静脉用药的患者更多的表现为潮红、消化道

症状、心悸、肌肉无力、呼吸抑制、急性肾损伤以及产后出血等不良反应。危及生命的不良反应有呼吸抑制、心跳骤停、意识丧失等，可能导致患者气管插管、转入 ICU 甚至死亡。治疗子痫的有效需要浓度为 1.8~3.0mmol/L（4.2mg/dl~7.2mg/dl），治疗窗极窄，很容易出现治疗浓度不达标及中毒的情况。有病案报告<sup>[36]</sup>报道中毒浓度的血镁可能导致孕产妇呼吸抑制、心跳骤停、意识丧失等。遗憾的是，虽然众多研究报道了相关危及生命的不良反应，但缺乏血镁浓度的支持，尚不能确定高镁血症与此相关。另外一方面，大部分研究也缺乏治疗浓度达标率与抗子痫效果相关性的探讨。因而，我们在临床工作中仍需要加强血镁浓度监测。

表 1 纳入研究特点

年份	作者	国家	人群	研究方法	研究总人数	使用硫酸镁人数	硫酸镁不同使用方法	
							试验组	对照组
2016	Kashanian	伊朗	重症子痫产后	单中心 RCT	184	184	12h Pritchard 方案	24h Pritchard 方案
2003	Belfort	8 个国家	产前到产后 24h	多中心 RCT	1650	831	6g+2g/hr	尼莫地平
1995	Lucas	美国	重症子痫前期	单中心 RCT	2138	1049	Pritchard 方案	苯妥英
2021	Titus	加纳	子痫和重症子痫前期	单中心 RCT	1176	1176	24h Pritchard 方案	12h Pritchard 方案
2016	Waleed	埃及	重症子痫前期 产后	单中心 RCT	240	240	6g iv+ 无维持量	Pritchard 方案
2011	Bhattacharjee	印度	重症子痫前期 产前、产中及 产后	双中心 RCT	144	144	4 gIV+6g iv q8h（总剂量 22g）	Pritchard（总剂量 44g）
2023	Obanimoh	尼日利亚	重症子痫产后	单中心 RCT	138	138	4g iv+10g im	14g + 5g im q4h（24h）
2011	Lalthakimi	印度	重症子痫前期 产后	单中心 RCT	150	150	产前相同剂量；4g q6h 或 1g/h 产后序贯 1g/h 6 小时	产前相同剂量：4g q6h 或 1g/h 产后序贯 1g/h 24h
2014	Sabina	巴西	重症子痫前期 产后	单中心 RCT	112	112	6g iv+1g/hr（12h）	6g iv+1g/hr（24h）
2009	Chowdhury	印度	重症子痫前期	单中心 RCT	630	630	4g iv+5g ivdrip/q8h	4g iv+10g im q 4h
2023	Elizabeth	尼日利亚	重症子痫前期 + 子痫	单中心 RCT	148	148	4g iv+1g/hr（12h）	4g iv+1g/hr（24h）
2003	Magpie Trial	多中心	重症子痫前期	多中心 RCT	10141	5055	Pritchard 方案（iv 和 im）	盐水对照
1999	Sawhney	印度	重症子痫前期	单中心 RCT	50	25	4g iv+8g im +4g/q4h 24h	苯妥英
2020	Emmanuel	尼日利亚	重症子痫前期	单中心 RCT	80	80	4g iv+1g/hr（12h）	4g iv+1g/hr（24h）
2018	Paulino	巴拿马	重症子痫前期 产后（产前 4g 负荷量加 1g/h 维持量；最大总剂量 12 克）	多中心 RCT	1113	1113	4g iv+1~2 g iv/hr 持续 24h	产后不用硫酸镁
2002	Mosammat	孟加拉国	重症子痫前期 产前	单中心 RCT	401	401	4g iv+6g im	4g iv+6g im+5g im q4h
2011	Suvarna	印度	子痫和重症子痫前期	单中心 RCT	80	80	4g iv+2g q3h im/iv	pritchard 方案
2013	Abdul	尼日利亚	重症子痫前期 产前	单中心 RCT	72	72	4g+10g im+5g q4h	4giv+5g im+2.5im q4h

年份	作者	国家	人群	研究方法	研究总人数	使用硫酸镁人数	硫酸镁不同使用方法	
							试验组	对照组
2017	Paulino	巴拿马	重症子痫产后	多中心 RCT	284	284	产后 6h	产后 24h
1990	Caroline	津巴布韦	子痫	单中心 RCT	51	24	4g iv+10g im+5g im q4h	地西洋 10mg
2017	Anish	印度	重症子痫前期	单中心 RCT	402	402	4g iv+6g im+ 无维持量	10g+5g im q4h
2017	Pradip	印度	重症子痫前期	单中心 RCT	41	41	4g iv+1g/hr	10g+5g imq4h ( 24h )
2006	Shilva	印度	产前重症子痫前期	单中心 RCT	50	50	Dhaka regime	4g iv+8g im+4g im q4h
2019	Ana	巴西	重症子痫前期	单中心	62	62	6g iv+ 1g/hr	6g iv+ 2g/hr
2010	Joelcio	巴西	重症子痫前期	单中心 RCT	29	29	4g iv+1g/hr	4g iv+2g ivq2h

## 5 结论

在本研究中，我们发现，使用硫酸镁预防和控制重症子痫前期 / 子痫发生的不良反应的比例较高，如瘙痒、注射部位不适、心动过速等，危及生命的不良反应（如呼吸抑制及心脏骤停）发生率较低。需要加强对血镁浓度的监测。

### 参考文献

[1] 中华医学会妇产科学妊娠期高血压疾病血组. 妊娠期高血压疾病诊治指南[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4).

[2] Bonnet MP, Garnier M, Keita H et al. Guidelines for the management of women with severe pre-eclampsia[J]. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 2021, 40(5):100901.

[3] Ana C. F. Pascoal, Leila Katz, Marcela H, et al. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1 gram/hour versus 2 grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32):779-785.

[4] Kashanian M, Koohpayezadeh J, Sheikhsari N, et al. A comparison between the two methods of magnesium sulfate administration for duration of 12 versus 24 h after delivery in patients with severe preeclampsia[J]. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*, 2016, 29(14):2282-2287.

[5] Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia[J]. *The New England journal of medicine*, 1995, 333(4):201-205.

[6] Belfort MA, Anthony J, Saade GR, et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia[J]. *The New England journal of medicine*, 2003, 348(4):304-311.

[7] Beyuo TK, Lawrence ER, Kobernik EK, et al. A novel 12-hour versus 24-hour magnesium sulfate regimen in the management of eclampsia and preeclampsia in Ghana (MOPEP Study): A randomized controlled trial[J]. *International journal of gynaecology*

and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2022, 159(2):495-504.

[8] El-Khayat W, Atef A, Abdelatty S, et al. A novel protocol for postpartum magnesium sulphate in severe pre-eclampsia: a randomized controlled pilot trial[J]. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*, 2016, 29(1):154-158.

[9] Bhattacharjee N, Saha SP, Ganguly RP, et al. A randomised comparative study between low-dose intravenous magnesium sulphate and standard intramuscular regimen for treatment of eclampsia[J]. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 2011, 31(4):298-303.

[10] Obanimoh AA, Isah AY, Abdullahi HI, et al. A randomized controlled trial of loading dose alone versus pritchard regimen of magnesium sulphate, for seizure prophylaxis in severe preeclampsia[J]. *Annals of African medicine*, 2023, 22(2):153-159.

[11] Darngawn L, Jose R, Regi A, et al. A shortened postpartum magnesium sulfate prophylaxis regime in pre-eclamptic women at low risk of eclampsia[J]. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2012, 116(3):237-239.

[12] Maia SB, Katz L, Neto CN, et al. Abbreviated (12-hour) versus traditional (24-hour) postpartum magnesium sulfate therapy in severe pre-eclampsia[J]. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2014, 126(3):260-264.

[13] Chowdhury JR, Chaudhuri S, Bhattacharyya N, et al. Comparison of intramuscular magnesium sulfate with low dose intravenous magnesium sulfate regimen for treatment of eclampsia[J]. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2009, 35(1):119-125.

[14] Grillo EO, Awonuga DO, Dedeke IOF, et al. Comparison of Zuspan regimen and its 12-hour modification in women with severe pre-eclampsia and eclampsia in two hospitals in Abeokuta[J]. *Pregnancy hypertension*, 2023(32):22-27.

- [15] Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet* (London, England), 2002,359(9321):1877-1890.
- [16] Sawhney H, Sawhney IM, Mandal R, et al. Efficacy of magnesium sulphate and phenytoin in the management of eclampsia[J]. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 1999,25(5):333-338.
- [17] Unwaha EA, Bello FA, Bello OO, et al. Intravenous magnesium sulfate in the management of severe pre-eclampsia: A randomized study of 12-hour versus 24-hour maintenance dose[J]. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2020,149(1):37-42.
- [18] Vigil-DeGracia P, Ludmir J, Ng J, et al. Is there benefit to continue magnesium sulphate postpartum in women receiving magnesium sulphate before delivery? A randomised controlled study[J]. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2018,125(10):1304-1311.
- [19] Begum MR, Begum A, Quadir E. Loading dose versus standard regime of magnesium sulfate in the management of eclampsia: a randomized trial[J]. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2002,28(3):154-159.
- [20] Malapaka SV, Ballal PK. Low-dose magnesium sulfate versus Pritchard regimen for the treatment of eclampsia imminent eclampsia[J]. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2011,115(1):70-72.
- [21] Abdul MA, Nasir UI, Khan N, et al. Low-dose magnesium sulphate in the control of eclamptic fits: a randomized controlled trial[J]. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2013,287(1):43-46.
- [22] Vigil-De Gracia P, Ramirez R, Durán Y, et al. Magnesium sulfate for 6 vs 24 hours post delivery in patients who received magnesium sulfate for less than 8 hours before birth: a randomized clinical trial[J]. *BMC pregnancy and childbirth*, 2017,17(1):241.
- [23] Crowther C. Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia: a randomized controlled trial[J]. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 1990,97(2):110-117.
- [24] Keepanasseril A, Maurya DK, Manikandan K, et al. Prophylactic magnesium sulphate in prevention of eclampsia in women with severe preeclampsia: randomised controlled trial (PIPES trial)[J]. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 2018,38(3):305-309.
- [25] Saha PK, Kaur J, Goel P, et al. Safety and efficacy of low dose intramuscular magnesium sulphate (MgSO<sub>4</sub>) compared to intravenous regimen for treatment of eclampsia[J]. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2017,43(10):1543-1549.
- [26] Shilva, Saha SC, Kalra J, et al. Safety and efficacy of low-dose MgSO<sub>4</sub> in the treatment of eclampsia[J]. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2007,97(2):150-151.
- [27] Pascoal ACF, Katz L, Pinto MH, et al. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1gram/hour versus 2grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial[J]. *Medicine*, 2019, 98(32):e16779.
- [28] Abbade JF, Costa RA, Martins AM, et al. Zuspan's scheme versus an alternative magnesium sulfate scheme: Randomized clinical trial of magnesium serum concentrations[J]. *Hypertension in pregnancy*, 2010,29(1):82-92.
- [29] Pritchard JA CF, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for the treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1984,148:951-963.
- [30] SP. Z. Problems encountered in the treatment of pregnancy induced hypertension. A point of view[J]. *Am J Obstet Gynecol*. 1978,131:591-597.
- [31] Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D: Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010,2010(9):Cd002960.
- [32] Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, et al. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia[J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, 2010(12):Cd000127.
- [33] Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia[J]. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2005,112(10):1358-1368.
- [34] Churchill D, Beevers GD, Meher S, et al. Diuretics for preventing pre-eclampsia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007,007(1):Cd004451.
- [35] Duley L MH, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010,8:CD007388.
- [36] J.A.Parr SJFM. Life-threatening magnesium toxicity[J]. *Intensive Care Med*, 2000,26(2):257.