

• 论 著 •

重度子痫前期患者外周血胎儿有核红细胞与胎盘病理改变及患者妊娠结局的关系*

白月婷¹, 陈立东¹, 梁慧丽¹, 王 硕¹, 刘亚杰¹, 崔 佳²

1. 北京市海淀区妇幼保健院, 北京 100080; 2. 河北省人民医院, 河北石家庄 050050

摘要:目的 探讨重度子痫前期患者外周血胎儿有核红细胞(FNRBC)与胎盘病理改变及患者妊娠结局的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 5 月在北京市海淀区妇幼保健院住院分娩的重度子痫前期患者 72 例作为子痫前期组, 以及同期在该院正常分娩的健康产妇 60 例作为对照组。对两组产妇胎盘进行病理学检查, 并检测分娩前外周血 FNRBC 水平, 分析重度子痫前期患者胎盘病理检查梗死灶范围与 FNRBC 及产妇妊娠结局的关系。结果 子痫前期组产妇分娩孕周、新生儿出生体质量、胎盘重量明显低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 子痫前期组产妇收缩压、舒张压显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。子痫前期组患者胎盘梗死灶范围占比与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。子痫前期组外周血 FNRBC 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。早发型重度子痫前期患者外周血 FNRBC 水平明显高于晚发型重度子痫前期患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。不同胎盘梗死灶范围重症子痫前期患者 FNRBC 水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 随胎盘梗死灶范围增大 FNRBC 水平显著升高($P<0.05$)。FNRBC 阳性患者不良妊娠发生率明显高于 FNRBC 阴性患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 重度子痫前期患者出现胎盘病理性改变及大面积梗死, 且以早发型重度子痫前期患者改变更为明显, 患者胎盘梗死范围与外周血 FNRBC 水平及患者妊娠结局密切相关, 提示外周血 FNRBC 可能作为患者胎盘病理变化及妊娠结局的潜在预测指标。

关键词:重度子痫前期; 胎儿有核红细胞; 妊娠结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.05.006 **中图法分类号:**R714.244

文章编号:1673-4130(2021)05-0536-05 **文献标志码:**A

The relationship between peripheral blood fetal nucleated red blood cells and placental pathological changes and pregnancy outcome in patients with severe preeclampsia*

BAI Yueting¹, CHEN Lidong¹, LIANG Huili¹, WANG Shuo¹, LIU Yajie¹, CUI Jia²

1. Beijing Haidian Maternal and Child Health Hospital, Beijing 100080, China;

2. Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050050, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the peripheral blood fetal nucleated red blood cells (FNRBC) and placental pathological changes and pregnancy outcome in patients with severe preeclampsia. **Methods** A total of 72 patients with severe preeclampsia who delivered in Beijing Haidian maternal and child health hospital from January 2018 to May 2019 were selected as preeclampsia group, and 60 healthy par-turients who delivered normally in the hospital during the same period were selected as control group. The placentas of the two groups were examined pathologically, and the FNRBC level in the peripheral blood before delivery was examined. The relationship between the infarct area of placentas in severe preeclampsia and the pregnancy outcome was analyzed. **Results** The gestational age, birth weight and placenta weight of the pre-eclampsia group were significantly lower than those of the control group, thd difference was statistical signifi-cance ($P<0.05$). The systolic and diastolic blood pressures in the preeclampsia group were significantly high-er than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the proportion of the area of placental infarction in preeclampsia group was statistically sig-

* 基金项目: 2019 年度河北省医学科学研究课题(2090329)。

作者简介: 白月婷, 女, 主治医师, 主要从事妇产科研究。

本文引用格式: 白月婷, 陈立东, 梁慧丽, 等. 重度子痫前期患者外周血胎儿有核红细胞与胎盘病理改变及患者妊娠结局的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 536-540.

nificant ($P < 0.05$). The level of FNRBC in peripheral blood of preeclampsia group was significantly higher than that of control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of FNRBC in peripheral blood of early-onset severe preeclampsia patients was significantly higher than that of late-onset severe preeclampsia patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). FNRBC levels in severe preeclampsia patients with different ranges of placental infarct showed statistically significant differences ($P < 0.05$), and FNRBC levels were significantly increased with the increase of the range of placental infarct ($P < 0.05$). The incidence of adverse pregnancy in FNRBC positive patients was significantly higher than that in FNRBC negative patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The placental pathological changes and large area infarctions in patients with severe preeclampsia are more obvious in patients with early-onset severe preeclampsia. The extent of placental infarctions is closely related to the level of FNRBC in peripheral blood and pregnancy outcome, suggesting that FNRBC in peripheral blood may be a potential predictor of placental pathological changes and pregnancy outcome.

Key words: severe preeclampsia; fetal nucleated red blood cells; pregnancy outcome

妊娠期高血压疾病(HDP)是妊娠期的特有疾病之一,包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期及妊娠期合并原发性高血压^[1]。其中重度子痫前期是导致临床早产及新生儿死亡的主要原因,研究显示,子痫前期的发生与胎儿细胞、滋养层细胞、炎性合体滋养层细胞穿透胎盘、向母体输送与释放增加有关^[2-3]。近年来,无创性产前诊断的胎儿有核红细胞(FNRBC)的穿透成为学者关注的焦点^[4]。研究报道显示,子痫前期孕妇外周血中 FNRBC 数量明显增加,可能是子痫前期发生发展的机制之一^[5]。本研究从病理角度进行分析,探讨重度子痫前期患者外周血 FNRBC 与胎盘病理改变及患者妊娠结局的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 5 月在北京市海淀区妇幼保健院住院分娩的重度子痫前期患者 72 例作为子痫前期组,其中早发型重度子痫前期患者 34 例、晚发型重度子痫前期患者 38 例。再选取同期在北京市海淀区妇幼保健院分娩的健康产妇 60 例作为对照组。纳入标准:(1)子痫前期组患者参照《妇产科学》(第 7 版)中重度子痫前期相关诊断标准^[6];(2)均为汉族;(3)对照组无胎儿生长受限;(4)均自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并糖尿病史、原发性高血压、感染性疾病,临产;(2)合并其他产科并发症及内科并发症;(3)合并严重心、肝、肾功能障碍;(4)药物滥用或合并精神疾病病史。该项研究获得北京市海淀区妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 记录并比较两组临床资料,包括年龄、分娩孕周、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、新生儿体质量及胎盘重量。

1.2.2 胎盘病理检查 胎盘娩出后 1 h 内将完整胎

盘送病理科由高年资病理专家挑选肉眼可见且有明显病变的部位取材、固定,并进行病理检查。标本使用 10% 甲醛溶液固定后石蜡包埋,连续 5 μm 切片,并进行 HE 染色,普通光学镜下观察胎盘组织病理变化情况。

1.2.3 FNRBC 检测 采用密度梯度离心富集 FNRBC,两组产妇分娩前外周血取 6 mL,将 2 mL 分离液 ISO 1107 及 2 mL 分离液 ISO 1077 帖壁加入到离心管中充分混合,将磷酸盐缓冲液(PBS)加入到外周血中进行稀释,并将稀释好的外周血 6 mL 加入到离心管中,室温下进行离心处理,转速设置为 1 500 r/min,离心时间为 30 min,将细胞悬浮于各分层页面呈白膜状,对下层界面细胞进行收集,然后进行再次离心处理,转速设置为 1 500 r/min,离心时间为 10 min,弃上清液后进行细胞重悬,并将其置于流式细胞仪上进行细胞类型鉴定,将制成的细胞悬液中加入藻红蛋白-糖蛋白 A 单克隆抗体,比例为 1 : 500,将其作为阳性对照组,同时取少量细胞悬液加入 PE-Isotopic 抗体,比例同样为 1 : 500,将其作为阴性对照组,采用流式细胞仪检测富集前后母血中单个核细胞靶细胞群糖蛋白 A 阳性细胞水平^[7]。本研究将对照组平均 FNRBC 值作为划分标准,高于该数值者为 FNRBC 阳性,低于或等于该数值者为 FNRBC 阴性。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 比较,比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇临床资料比较 两组产妇年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而子痫前期组产妇分娩孕周、新生儿出生体质量、胎盘重量明显低于对照组,

差异有统计学意义($P<0.05$);子痫前期组产妇 SBP、DBP 高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组产妇临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

临床资料	子痫前期组 ($n=72$)	对照组 ($n=60$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	29.38±8.39	28.58±7.56	0.570	0.569
分娩孕周(周)	35.37±4.21	38.75±1.64	5.857	<0.001
SBP(mm Hg)	159.48±14.28	127.49±15.63	12.276	<0.001
DBP(mm Hg)	103.37±15.62	83.46±9.05	8.725	<0.001
新生儿体重(kg)	2.75±0.82	3.61±1.20	4.870	<0.001
胎盘重量(g)	310.62±60.35	569.83±150.29	13.403	<0.001

2.2 胎盘病理改变 重度子痫前期患者胎盘病理学表现包括肉眼观察:胎盘较一般健康妊娠者小,且重量较轻,胎盘母体面胎盘小叶大小不等,胎儿面常有胎粪污染;显示多灶的梗死性病变,包括急性梗死及慢性梗死,并可见血肿形成。镜下观察:胎盘绒毛灶性变性坏死,绒毛周围出现纤维性沉积,滋养细胞变性,合体细胞结节、出芽有明显增多,绒毛血管基底明显增厚,且部分血管内可见有血栓形成;绒毛纤维素样坏死及绒毛内小动脉闭塞性内膜炎;蜕膜动脉壁粥样硬化,管壁内膜和中膜纤维结缔组织增生。病理诊断为胎盘急性和慢性梗死。典型病例病理检查结果见图 1、2。典型病例分析,患者 1 年龄 28 岁,最终确诊为重度子线前期,病理检查显示:脐带偏心性附着;胎膜蜕膜层个别血管缺乏生理性转变;胎盘绒毛发育不良,部分发育过度成熟伴合体结节增多,部分绒毛间质血管扩张淤血伴灶状钙化,底板可见少量纤维素沉积。患者 2 年龄 32 岁,最终诊断为重度子痫前期,病理检查显示:(1)脐带偏心性附着,切面可见 3 根血管;(2)胎膜未见明显异常;(3)胎盘绒毛膜膜板下可见较多纤维素样物沉积;胎盘绒毛发育欠佳,以终末绒毛为主,部分绒毛纤细,直径小,合体细胞结节增多。

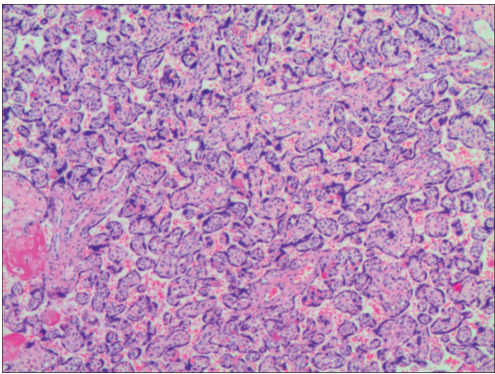


图 1 典型病例病理检查结果(患者 1,×200)

2.3 子痫前期组与对照组胎盘梗死灶范围占比比较 子痫前期组患者胎盘梗死灶范围占比与对照组比较,差异有统计学意义($Z=-8.840, P<0.05$);早发型重度子痫前期患者胎盘梗死灶范围占比与晚发型重度子痫前期患者比较,差异有统计学意义($Z=-4.877, P<0.05$)。见表 2。

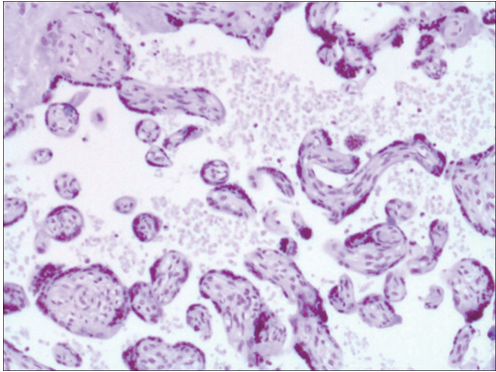


图 2 典型病例病理检查结果(患者 2,×400)

表 2 子痫前期组与对照组胎盘梗死灶范围占比比较 [$n(\%)$]

组别	n	梗死灶 <10%	梗死灶 10%~30%	梗死灶 >30%
对照组	60	54(90.00)	6(10.00)	0(0.00)
子痫前期组	72	9(12.50)	25(34.72)	38(52.78)
早发型重度子痫前期	34	0(0.00)	6(17.65)	28(82.35)
晚发型重度子痫前期	38	9(23.68)	19(50.00)	10(26.32)

2.4 两组外周血 FNRBC 水平比较 子痫前期组外周血 FNRBC 水平 $[(17.39\pm5.22)$ 个/6 mL]显著高于对照组 $[(7.20\pm2.16)$ 个/6 mL],差异有统计学意义($P<0.05$);早发型重度子痫前期患者 FNRBC 水平 $[(19.54\pm3.22)$ 个/6 mL]显著高于晚发型重度子痫前期患者 $[(11.31\pm1.12)$ 个/6 mL],差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 重度子痫前期患者胎盘梗死灶范围与 FNRBC 的关系 胎盘梗死灶<10%、胎盘梗死灶 10%~30%、胎盘梗死灶>30%的重症子痫前期患者 FNRBC 水平依次为 (12.47 ± 3.02) 个/6 mL、 (15.69 ± 3.47) 个/6 mL、 (21.37 ± 4.58) 个/6 mL,不同胎盘梗死灶范围重症子痫前期患者 FNRBC 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),随胎盘梗死灶范围增大 FNRBC 水平显著升高($P<0.05$)。

2.6 重度子痫前期患者胎盘梗死灶范围与妊娠结局的关系 不同胎盘梗死灶范围重症子痫前期患者不良妊娠结局发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),随着胎盘梗死灶范围的加大患者不良妊娠结局发生率明显升高($P<0.05$),见表 3。

2.7 不同 FNRBC 水平产妇的不良妊娠结局发生率

比较 将高于对照组平均 FNRBC 值作为阳性,低于或等于对照组 FNRBC 值作为阴性,分析不良妊娠结局显示,FNRBC 阳性患者不良妊娠结局发生率明显

高于 FNRBC 阴性患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 重度子痫前期患者胎盘梗死灶范围与不良妊娠结局的关系

梗死灶范围	<i>n</i>	围生儿死亡(<i>n</i>)	5 min 阿普加评分 7 分以下(<i>n</i>)	宫内生长受限(<i>n</i>)	新生儿呼吸窘迫综合征(<i>n</i>)	合计 [<i>n</i> (%)]
<10%	9	0	1	0	0	1(11.11)
10%~30%	25	1	5	2	2	10(40.00)*
>30%	38	7	12	10	5	34(89.47)*#
χ^2						23.408
<i>P</i>						<0.001

注:与梗死灶<10%比较,* $P<0.05$;与梗死灶 10%~30%比较,# $P<0.05$ 。

表 4 不同 FNRBC 水平产妇产妊娠结局发生率比较

项目	<i>n</i>	围生儿死亡(<i>n</i>)	5 min 阿普加评分 7 分以下(<i>n</i>)	宫内生长受限(<i>n</i>)	新生儿呼吸窘迫综合征(<i>n</i>)	合计 [<i>n</i> (%)]
FNRBC 阳性	78	8	19	12	8	47(60.3)
FNRBC 阴性	54	1	3	2	1	7(12.7)
χ^2						23.408
<i>P</i>						<0.001

3 讨 论

随着健康妊娠孕妇孕周的增加,胎盘可出现一系列变化,一般来说,足月时 11%~30%绒毛出现合体细胞结节增多,血管合体膜变薄,妊娠晚期主要常见合体细胞为绒毛主要结构及功能细胞^[8]。此外,螺旋动脉及微小胎盘梗死灶等结构变化均为妊娠期适应性改变,此类改变的出现有助于母体与胎儿间的气体交换,通过胎儿-胎盘及母体-胎盘血循环从而满足胎儿生长发育所需要的营养^[9]。观察显示,重度子痫前期患者胎盘出现一系列的病理变化,包括胎盘母体面胎盘小叶大小不等、切面胎盘组织灶性出血及多灶梗死性改变,同时可见血肿形成。病理切片观察显示,重度子痫前期患者胎盘绒毛及胎膜细胞浸润、合体细胞结节数明显增多,同时绒毛出现明显的纤维素样坏死、充血,且脐动脉周围充血或出血改变等异常损伤性及代偿性病理改变,导致母体与胎儿之间的物质交换障碍,从而影响胎儿的生长发育。本研究结果显示,子痫前期组患者胎盘梗死灶范围占比与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与其他学者相关报道结果相似^[10],重度子痫前期患者胎盘出现明显变化,从而影响胎儿血供。

有研究证实,孕妇外周血中存在多种不同类型的胎儿细胞,其中 FNRBC 形态学特征明显,具有特异性的细胞分选标志,且在胎儿期数量丰富,携带胎儿全

套遗传学信息,成为最理想的靶细胞类型之一^[11-13]。有学者研究显示^[14],对于子痫前期孕妇,早期外周血 FNRBC 水平明显升高,表明胎儿细胞在孕早期已经进入母体外周血中。本研究结果显示,子痫前期组外周血 FNRBC 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与相关研究报道结果相似^[15-16],重度子痫前期可能存在着某种胎-母细胞传输紊乱机制,从而导致胎儿细胞大量漏入母体,并进一步加重胎盘植入缺陷。

本研究结果显示,不同胎盘梗死灶范围重症子痫前期患者 FNRBC 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),随胎盘梗死灶范围增大 FNRBC 水平显著升高($P<0.05$)。提示随着胎盘梗死病灶的增加,外周血 FNRBC 水平也显著增加,外周血 FNRBC 与胎盘的病理改变密切相关。重度子痫前期作为妊娠期特有并发症之一,妊娠本身就是个从免疫排斥到免疫耐受,最终达到平衡及稳定的免疫应答过程,FNRBC 作为生物异物可进入母体并对其产生潜在影响,从而出现免疫病理反应,在造成自身损伤的同时可造成胎盘和肾脏等脏器的免疫病理损伤,导致胎盘出现严重的病理学改变,梗死灶范围明显增加,从而影响胎儿的营养供应^[17-18]。此外,分析胎盘梗死灶范围与重度子痫前期患者不良妊娠结局之间的关系,结果显示,不同胎盘梗死灶范围重症子痫前期患者不良妊娠结局

发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),随着胎盘梗死灶范围的加大患者不良妊娠结局发生率明显升高($P < 0.05$)。提示随着胎盘梗死灶面积的增大,不良妊娠结局发生危险明显增加,由于胎盘大面积梗死,导致胎儿缺血缺氧,从而影响胎儿生长发育,与其他学者报道结果相似^[19-21]。本研究结果显示,FNR-BC 阳性患者不良妊娠发生率明显高于 FNRBC 阴性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示 FNRBC 水平与其妊娠结局存在明显相关性。因此笔者认为,早期的 FNRBC 检测,可作为预测胎盘病理变化的潜在指标,但是关于 FNRBC 检测临界水平,还需要进一步大样本的研究分析,以更好地预测患者胎盘变化及妊娠结局,从而为临床治疗方案的拟订提供依据。

重度子痫前期患者出现胎盘病理性改变及大面积梗死,且以早发型重度子痫前期患者改变更为明显,患者胎盘梗死灶范围与外周血 FNRBC 水平及患者妊娠结局密切相关,提示外周血 FNRBC 可能作为患者胎盘病理变化及妊娠结局的潜在预测指标。

参考文献

- [1] 高翠玲,王素梅,张继,等.丹参注射液联合盐酸拉贝洛尔对早发型重度子痫前期患者妊娠结局的影响[J].国际医药卫生导报,2019,25(1):90-95.
- [2] 轩书侠,滕玉翠,常倩,等.子痫前期患者血清脂联素检测价值及其与胰岛素抵抗的关系[J].中国基层医药,2019,26(18):2239-2242.
- [3] ZHANG X H,ZHANG H Y,LU S,et al. MMP-14 aggravates onset of severe preeclampsia by mediating soluble endoglin release[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(5):1209-1215.
- [4] 马方玉,岳莹,谢倩,等.中间型单核细胞在妊娠妇女子痫前期病情过程中的变化及临床意义[J].重庆医科大学学报,2018,43(9):1221-1225.
- [5] 杨泽华,胡敏,许建萍,等.孕妇血清中妊娠相关蛋白-A 同型半胱氨酸超敏 C 反应蛋白和补体 C1q 水平联合检测在预测子痫前期中的价值[J].中国药物与临床,2019,19(12):1952-1956.
- [6] 谢幸.妇产科学[M].9 版,北京:人民卫生出版社,2018:92-99.
- [7] 高海侠,刘晓华,岳洁.基于纳米技术从孕妇外周血中分离胎儿有核红细胞并进行无创性产前诊断的可行性[J].广东医学,2017,38(2):280-283.
- [8] LECARPENTIER E,GRIS J C,COCHERYNOUVEL-LON E,et al. Angiogenic factor profiles in pregnant women with a history of early-onset severe preeclampsia receiving low-molecular-weight heparin prophylaxis[J].

- Obstet Gynecol,2018,131(1):63-69.
- [9] 汪洪友,钱雷,吴凤会,等.子痫前期患者外周血中间型单核细胞的变化及其意义[J].中华围产医学杂志,2017,20(1):15-20.
- [10] 陈云云,陶瑞雪,王丽娟.子痫前期对妊娠期肝内胆汁淤积症患者血液生化指标及妊娠结局的影响[J].海南医学院学报,2019,25(13):1003-1006.
- [11] MILLEN K R,BUHIMSCHI C S,ZHAO G,et al. Serum and urine thioflavin-T-enhanced fluorescence in severe preeclampsia[J]. Hypertension,2018,71(6):1185-1192.
- [12] SANG C,WANG S,ZHANG Z,et al. Characteristics and outcome of severe preeclampsia/eclampsia concurrent with or complicated by acute pancreatitis:a report of five cases and literature review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2019,32(4):633-640.
- [13] 焦顺,王首玉,黄懿.重度子痫前期患者外周血中 Th22 和 Th17 细胞及其细胞因子水平变化及意义[J].免疫学杂志,2018,34(7):625-629.
- [14] 罗蓉,李蕊.早孕期母血清 PAPP-A 和 PIGF 联合筛查子痫前期的临床研究[J].中国妇幼保健,2019,34(15):3416-3419.
- [15] 沈晓翀,赵长伟,姚健.妊娠期高血压疾病血 ET-1 与 NO 水平变化及其对肾动脉血流动力学的影响[J].中国妇幼保健研究,2017,28(5):547-549.
- [16] 赵金珩,王茜,李娟,等.外周血胎儿血红蛋白、胎盘生长因子及子宫动脉搏动指数对早发型子痫前期病史患者再次妊娠发病的预测价值[J].中国医药导报,2019,16(14):67-70.
- [17] OSPINATASCÓN G A,NIETO A C,QUINONES E,et al. Microcirculatory blood flow derangements during severe preeclampsia and HELLP syndrome[J]. Pregnancy Hypertens,2017,10(11):124-130.
- [18] 徐华珍,范艳平,彭菊兰.重度子痫前期和重度妊娠期肝内胆汁淤积症妊娠期妇女血流动力学变化及对妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(15):3435-3438.
- [19] O'BRIEN M,BACZYK D,KINGDOM J C. Endothelial dysfunction in severe preeclampsia is mediated by soluble factors, rather than extracellular vesicles[J]. Sci Rep,2017,7(1):5887.
- [20] 隆维东,朱良苗,黄冬悦,等.重度子痫前期患者肝功能异常程度对母胎结局的影响[J].中国医药,2018,13(2):262-265.
- [21] BAGHBAHADORANI F K,MIRAJ S. The impact of silymarin on improvement of hepatic abnormalities in patients with severe preeclampsia a randomized clinical trial[J]. Electron Physician,2017,9(8):5098-5106.