

# 外周血炎症指标、血小板参数、凝血指标与子痫前期的关系研究进展

刘雪梅, 朱启英, 王一涵

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月15日; 发布日期: 2023年3月22日

## 摘要

子痫前期(Preeclampsia, PE)属于妊娠期高血压疾病,是一种妊娠期特有的、多因素、多机制、多通路致病的疾病,与子痫、HELLP综合征、胎盘早剥、早产、胎儿宫内生长受限、小于胎龄儿和宫内死亡等母婴不良结局密切相关,因此其诊疗已然成为妇产科医师及科研工作者亟待解决的问题。既往有学者提出子痫前期发病机制的两阶段学说。第一阶段为临床前期,患者无特殊表现,但由于子宫螺旋动脉滋养细胞重铸障碍,导致胎盘缺血、缺氧,进而释放胎盘因子;第二阶段胎盘因子进入母体血液循环,激活炎症级联反应,进而损伤血管内皮,出现胎盘氧化应激、高血压和蛋白尿的特征性表现,引起子痫前期-子痫。近年研究表明其与免疫炎症反应异常、氧化应激、代谢异常密切相关,以上机制可通过引起全身炎症反应促进病情的进展。有研究显示子痫前期与妊娠期血流异常高凝状态及子宫动脉血流频谱异常相关,因此寻找与子痫前期严重程度密切相关的指标用于评估患者的病情进而实现及时有效干预、治疗子痫前期,可达到改善母婴不良结局的目的。基于此,本文旨在通过炎症反应与子痫前期的相关性,通过多个参数的比较,寻找简便、经济的检测方法及时地发现子痫前期、适时干预和治疗以改善孕产妇不良结局,为子痫前期的早期诊疗拓展新思路,寻求新的研究方向。本文将基于多年来的相关研究文献,主要以子痫前期有关的炎症反应机制以及与炎症反应密切相关的血管内皮损伤机制的相关的研究进行综述,旨在寻找合适的外周血参数评估患者病情并为终止妊娠的时机提供有力的理论依据。

## 关键词

子痫前期, 炎症指标, 血小板参数, 血栓前状态

## Research Progress on the Relationship between Peripheral Blood Inflammatory Indicators, Platelet Parameters, Coagulation Indicators and Preeclampsia

Xuemei Liu, Qiying Zhu, Yihan Wang

文章引用: 刘雪梅, 朱启英, 王一涵. 外周血炎症指标、血小板参数、凝血指标与子痫前期的关系研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4192-4197. DOI: 10.12677/acm.2023.133601

## Abstract

Preeclampsia (PE) is a gestational hypertension disease, which is a specific, multi-factor, multi-mechanism and multi-pathway disease in pregnancy. It is closely related to maternal and infant adverse outcomes such as eclampsia, HELLP syndrome, placental abruption, preterm birth, fetal intrauterine growth restriction, small for gestational age and intrauterine death. Therefore, its diagnosis and treatment has become an urgent problem for obstetricians and researchers. Previous scholars have proposed a two-stage theory of the pathogenesis of preeclampsia. The first stage is the preclinical stage, in which the patient has no special manifestations, but due to the failure of trophoblast remodeling in the spiral artery of the uterus, the placenta is ischemia and hypoxia, and then releases placental factors. In the second stage, placental factors enter the maternal circulation and activate the inflammatory cascade, which in turn damages the vascular endothelium and causes the characteristic manifestations of placental oxidative stress, hypertension and proteinuria, leading to preeclampsia-eclampsia. Recent studies have shown that it is closely related to abnormal immune inflammatory response, oxidative stress, and metabolic abnormalities. The above mechanisms can promote the progress of the disease by causing systemic inflammatory response. Studies have shown that preeclampsia is related to abnormal hypercoagulable state of blood flow and abnormal uterine artery blood flow spectrum during pregnancy. Therefore, finding indicators closely related to the severity of preeclampsia can be used to evaluate the patient's condition and achieve timely and effective intervention and treatment of preeclampsia, which can achieve the purpose of improving the adverse outcomes of mothers and infants. Based on this, this paper aims to find a simple and economic detection method to detect preeclampsia in time through the correlation between inflammatory response and preeclampsia, through the comparison of multiple parameters, and timely intervention and treatment to improve the adverse outcomes of pregnant women, so as to expand new ideas for the early diagnosis and treatment of preeclampsia and seek new research directions. Based on the relevant research literature over the years, this article will mainly review the mechanism of inflammatory response related to preeclampsia and the mechanism of vascular endothelial injury closely related to inflammatory response, in order to find the appropriate peripheral blood parameters to evaluate the patient's condition and provide a strong theoretical basis for the timing of pregnancy termination.

## Keywords

Preeclampsia, Inflammatory Index, Parameters of Platelet, Prethrombotic State

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 炎症反应在子痫前期的发生及病程进展中的作用

子痫前期全球发病率可达 3%~7% [1], 因为临床上第一阶段的子痫前期的隐匿性, 故大多数相关研究仅聚焦第二阶段, 有关研究表明炎症反应在第二阶段的作用至关重要[2]。妊娠可被视为一种自然发生的同种异体移植, 半同种异体胎儿需要进入母体循环, 以便在发育过程中提供营养和氧气。通常情况下,

异基因刺激会引起强大的免疫反应,但是在正常生理条件下,母亲免疫系统不会对胎儿产生炎症反应,其具体机制目前尚不清楚,可能与早期胚胎组织无抗原性、母胎界面的免疫耐受以及妊娠期母体免疫力低下有关。有研究表明[3],在妊娠早期,滋养细胞会分泌的细胞因子和趋化因子会促进母胎界面的免疫微环境,这有利于正常妊娠的进行,但是过度的炎症反应会导致母胎界面免疫功能失衡,导致滋养细胞功能紊乱、使得子宫螺旋动脉重铸障碍和血管内皮损伤引起胎盘和胎儿缺氧及全身炎症。Wang 的团队认为[4],在妊娠期间由滋养层抗原激活的母体免疫细胞,如辅助性 T 细胞(T helper, Th)、细胞毒性 T 细胞(T cytotoxic, Tc)、调节性 T 细胞(T regulatory, Treg)和 B 细胞均参与机体的适应性免疫调节,通过 T 细胞受体识别活性信号刺激初始 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T 细胞分化特定的 T 细胞亚群,如 T1、Yh2、Th9、Th17、Th22 和滤泡性 Th 细胞(Tfh)。Scott W 的研究表明[5], IL-7 细胞因子是表观遗传调节的,可能通过增加血管平滑肌中的中性粒细胞趋化因子促进子痫前期妇女血管的中性粒素特异性浸润。Scott W 的另一个研究发现[6],由于中性粒细胞蛋白酶激活受体的妊娠特异性表达,子痫前期妇女循环蛋白酶水平的升高激活了中性粒细胞,并推测 TET2 DNA 去甲基化在炎症反应中发挥作用。Socha 子痫前期患者血浆中 100A9 激活人胎盘组织和滋养细胞 NLRP3 炎症小体, NLRP3 炎症小体是炎症反应的关键复合体[7]。Michalczyk 认为,子痫前期涉及母体免疫系统的慢性激活,表现为促炎细胞因子水平升高,同时免疫调节因子的影响降低。正是长期的炎症反应加剧了这种失衡。Gardikioti A 发现补体系统似乎是 PE 和 HELLP 综合征炎症反应的基础,因为他在 PE 患者的循环中检测到补体成分及其激活衍生物,例如 C5a 和 C5a-9 复合物[8]。Zhang 认为[9] 6-磷酸果糖-2-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶 3 (PFKFB3)通过 NF- $\kappa$ B 通路调控 LPS 诱导的炎症反应,影响滋养细胞的黏附、氧化应激、凋亡、迁移和侵袭等功能,从而可能参与子痫前期的发病。

## 2. 子痫前期中炎症反应与多种机制的关系

虽然子痫前期的病因尚不清楚,但是由于灌注绒毛间隙的母体血管不充分重塑而导致的胎盘功能不全在该综合征的发展中起着重要作用,这可能导致胎盘缺血再灌注的复杂过程并向母体循环释放细胞毒性因子。胎盘环境存在缺氧环境和复氧之间的交替,这与血管生成失衡、血管内皮损伤、过度炎症反应密切相关[10]。众所周知,妊娠会增加氧化应激,子痫前期患者在多种因素刺激下活性氧簇和活性氮自由基产生过多,会导致氧化系统和抗氧化系统紊乱,发生氧化应激损伤出现血管内皮损伤[11]。除此之外,有专家发现母体血液循环中促血管生成因子和抗血管生成因子的失衡是被认为是通过诱导靶器官(如肾脏、肝脏或大脑)的微血管病变来触发子痫前期的发病,但是潜在的遗传和环境应激因素在多大程度上导致子痫前期中胎盘过度产生抗血管生成因子仍在争论中[12]。有学者发现,褪黑素具有超生理作用,可通过促/抗血管生成因子、炎症、免疫系统和氧化应激调节血管系统过程,此外,褪黑素还可以在胎盘水平修复子痫前期引起的内皮损伤,也可以恢复氧化应激后的脐带和子宫血流,褪黑素低的母亲促血管生成因子(VEGF)生成低,会增加子痫前期的风险[13]。研究表明,铁死亡在无细菌性炎症条件如缺氧/再灌注损伤中发挥重要作用。氧气和铁的激增导致母胎界面(主要是滋养层细胞)过度膜脂质过氧化和铁死亡,导致 EVCT 血管内浅层浸润和母体螺旋动脉次优重塑[14]。铁死亡与胎盘损伤之间建立联系的新信息可能为更好地理解滋养层氧化应激和脂毒性,进而了解胎盘健康提供了生化机制和分子框架。虽然铁死亡缓解策略的临床应用仍很遥远,但未来靶向铁死亡疗法的部署可能有助于在不损害关键氧化还原信号传导的情况下减轻氧化应激的负面影响。这些疗法可能为预防或治疗胎盘功能障碍及其后遗症(包括子痫前期、胎儿生长受限、早产和妊娠丢失)带来新的手段[15]。此外,由于妊娠期铁稳态紊乱导致的高细胞内铁水平最近被发现与称为铁死亡的非凋亡细胞死亡途径相关[16]。

## 3. 血栓前状态与子痫前期

血栓前状态是指多种因素引起的止血、凝血、抗凝和纤溶系统功能失调或障碍的一种病理过程,病

理基础包括高凝状态、高粘滞综合征和易栓症[17]。妊娠期血液凝滞、血管壁损伤均会导致妊娠期血液处于高凝状态,使妊娠期女性发生血管栓塞性疾病,是预防产后出血的重要机制。但是,妊娠晚期形成的保护性高凝状态可能会演变为子痫前期患者的血栓前状态。这种血栓前转化的潜在机制尚不清楚。有研究表明[18],妊娠需要纤溶和血栓形成之间的平衡,这种平衡在妊娠期间是动态的,以最大限度地提高妊娠晚期的凝血功能。在胎盘形成和植入的过程中,蛋白水解可使滋养细胞适当地侵入和重建螺旋动脉,这必须通过抗纤溶因子保持平衡。纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1)通过抑制组织纤溶酶原激活剂(tPA)调节纤溶途径的主要成分,组织纤溶酶原激活剂通常将纤溶酶元裂解为纤溶酶,进而将纤溶蛋白裂解为降解产物,因此当 tPA 被 PAI-失活时,就会建立血栓前状态。有学者认为[19] [20],某些补体激活产物与血栓前状态密切相关,除此之外,严重血栓事件在很大程度上对抗凝和/或抗血小板耐药。妊娠期间出现的高凝状态是由胎盘因素引起的,当胎盘受到缺血和氧化时,会发展为子痫前期的血栓前状态。然而,子痫前期引起的血栓前状态的原因是多因素的,不仅涉及胎盘因素,还涉及母体条件,包括遗传倾向、先天存在的医疗条件和妊娠期间获得的条件。子痫前期引起的血栓前状态的遗传风险因素包括抗凝血酶 III、蛋白 C、蛋白 S、因子 V Leiden、亚甲基四氢叶酸还原酶、因子 XIII 和凝血酶原基因的变异。无论是何种因素导致的血栓前状态抑或是血栓形成,目前普遍认为内皮损伤是非常重要的病理学基础,主要通过诱导凝血、血小板和黏附配体的失调而导致血栓前状态抑或是血栓形成。近几年,尽管孕产妇和围产期护理总体有所改善,但子痫前期的发病率并未显著降低。其进展缓慢部分是由于其多因素性质和机制通路定义不清,尤其是有关母胎界面的研究。在临床上,我们对非典型血栓形成患者使用血栓形成倾向一词。妊娠成功需要有效的子宫胎盘循环,由于该系统可能会因血栓前状态相关的疾病而受损,因此推测母亲血栓形成倾向可能是子痫前期和宫内发育迟缓的风险因素。Ayub 认为,蛋白尿可能间接地增加高血压-子痫前期谱系和血栓形成倾向的风险甚至加重病情。不幸的是,目前尚无有效的血栓形成倾向的治疗方法,只能用抗凝剂进行预防性治疗[21] [22]。

#### 4. 子痫前期患者外周血炎症细胞、血小板参数、凝血指标的变化

妊娠期白细胞计数轻度增加一般 $(5\sim 12)\times 10^9/L$ ,有时可达 $15\times 10^9/L$ ,临产和产褥期白细胞计数显著增加,一般 $(14\sim 16)\times 10^9/L$ ,有时可达 $25\times 10^9/L$ 。主要为中性粒细胞增多,中性粒细胞作为先天免疫系统的一部分,是保护机体损伤部位感染的重要哨兵。因此,它们的反应是局部的,通常被认为是非特异性的,然而,在子痫前期女性中,中性粒细胞广泛浸润到母亲全身的血管中,这会引起与伤口感染截然不同的无菌性炎症,同时也解释了子痫前期的母体的炎症反应是全身性的而不是局限性的[23] [24]。在正常妊娠过程中,由于血小板破坏增加、血液稀释或免疫因素等,可导致妊娠期血小板减少,部分孕妇在妊娠晚期会进展为妊娠期血小板减少症(Thrombocytopenia in pregnancy)。是妊娠期较为常见的血液学异常,有可能是其他实验室改变之前的唯一初始表现,一般情况下,血小板功能增强以维持止血。导致血小板减少的病理生理学包括从良性过程到更危险的微血管病变需要密切,这对妊娠管理有潜在的影响[25]。子痫前期作为一种以血管内皮损伤为主的慢性炎症性疾病,一方面,过度炎症反应势必会通过多种方式促进血小板活化,同时促进促炎物质进一步释放入血,形成的正反馈最终引起孕产妇多器官功能障碍;另一方面,炎症反应状态下,抗凝系统和纤溶系统在一定程度上会被抑制,促进子痫前期患者血液高凝状态甚至血栓事件的发生[26]。血小板参数是血小板活化的标志物,已被发现有助于预测和诊断各种疾病,尤其是心血管疾病,包括妊娠期高血压疾病,如子痫前期[27]。有研究表明,血小板计数、中性粒细胞淋巴细胞比率和血小板淋巴细胞比率可以被独立研究预测子痫前期,不幸的是,没有普遍接受的临界值[28]。一项病例数为 933 的回顾性研究发现[29],子痫前期孕妇(包括轻度和重度子痫前期孕妇)的中性粒细胞计数均显著高于健康孕妇。重度子痫前期患者的中性粒细胞计数水平明显高于轻度子痫前期患

者。调整采血时孕周、BMI 和年龄后,中性粒细胞计数水平与子痫前期呈显著正相关;此外,子痫前期组胎盘组织中 MPO 的表达显著高于健康妊娠对照组。另一项研究回顾了 170 例子痫前期患者、123 例健康孕妇和 122 例非妊娠妇女的临床资料。结果显示与妊娠对照组相比,子痫前期患者的外周血白细胞(WBC)、中性粒细胞计数、中性粒细胞百分比、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、NMR 和血小板与淋巴细胞比值(PLR)明显升高,而淋巴细胞百分比、单核细胞百分比和 PNR 降低。此外,其他外周血参数在 PE 组和非 PE 组之间无显著差异。ROC 曲线结果显示,WBC 和中性粒细胞计数的曲线下面积(AUC)值高于其他外周血变量。WBC、中性粒细胞计数与平均血小板体积(MAP)呈正相关。此外,WBC 和中性粒细胞计数是 PE 发生的独立危险因素[30]。

## 5. 小结

子痫前期病因多样、病情进展复杂,临床表现差异性大,不但对孕产妇及围产儿的近期围产结局有严重影响,孕产妇的远期健康也具有一定的威胁。因此以炎症反应为基础,深入探究外周血炎症参数、血小板参数以及凝血指标与子痫前期的关系,以经济有效的手段对子痫前期的防治、干预以及改善妊娠结局有深远意义。

## 参考文献

- [1] 穆丹, 徐琳, 赵品红, 李楠. 子痫前期临床预测指标的应用价值及研究进展[J]. 系统医学, 2020, 5(5): 196-198.
- [2] 王婷, 李爱萍, 周莎莎. 子痫前期患者血清 CXCR4 表达及与炎症因子相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(1): 143-146.
- [3] Wang, W., Sung, N., Gilman-Sachs, A. and Kwak-Kim, J. (2020) T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh Cells. *Frontiers in Immunology*, **11**, 2025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>
- [4] Walsh, S.W., Nugent, W.H., Archer, K.J., et al. (2022) Epigenetic Regulation of Interleukin-17-Related Genes and Their Potential Roles in Neutrophil Vascular Infiltration in Preeclampsia. *Reproductive Sciences*, **29**, 154-162. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00605-3>
- [5] Walsh, S.W., Nugent, W.H., Al Dulaimi, M., Washington, S.L., et al. (2020) Proteases Activate Pregnancy Neutrophils by a Protease-Activated Receptor 1 Pathway: Epigenetic Implications for Preeclampsia. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, **27**, 2115-2127. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00232-4>
- [6] Socha, M.W., Malinowski, B., Puk, O., et al. (2020) The NLRP3 Inflammasome Role in the Pathogenesis of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia. *Cells*, **9**, 1642. <https://doi.org/10.3390/cells9071642>
- [7] Michalczyk, M., Celewicz, A., Celewicz, M., Woźniakowska-Gondek, P. and Rzepka, R. (2020) The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 3864941. <https://doi.org/10.1155/2020/3864941>
- [8] Gardikioti, A., Venou, T.M., Gavriilaki, E., Vetsiou, E., Mavrikou, I., Dinas, K., Daniilidis, A. and Vlachaki, E. (2022) Molecular Advances in Preeclampsia and HELLP Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 3851. <https://doi.org/10.3390/ijms23073851>
- [9] Matias, M.L., Romao-Veiga, M., Ribeiro, V.R., et al. (2021) Progesterone and Vitamin D Downregulate the Activation of the NLRP1/NLRP3 Inflammasomes and TLR4-MyD88-NF-κB Pathway in Monocytes from Pregnant Women with Preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, **144**, Article ID: 103286. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103286>
- [10] Han, C., et al. (2020) Oxidative Stress and Preeclampsia-Associated Prothrombotic State. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, **9**, 1139. <https://doi.org/10.3390/antiox9111139>
- [11] 胡凤丽. 子痫前期孕妇动脉弹性与氧化应激损伤、血管内皮功能的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(6): 1282-1285.
- [12] Rana, S., et al. (2022) Imbalances in Circulating Angiogenic Factors in the Pathophysiology of Preeclampsia and Related Disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **226**, S1019-S1034. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.022>
- [13] Valenzuela-Melgarejo, F.J., et al. (2021) Supraphysiological Role of Melatonin over Vascular Dysfunction of Pregnancy, a New Therapeutic Agent? *Frontiers in Physiology*, **12**, Article ID: 767684.

- <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.767684>
- [14] Ng, S.-W., *et al.* (2019) The Impact of Iron Overload and Ferroptosis on Reproductive Disorders in Humans: Implications for Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 3283. <https://doi.org/10.3390/ijms20133283>
- [15] Beharier, O., Kajiwarra, K., Sadovsky, Y. (2021) Ferroptosis, Trophoblast Lipotoxic Damage, and Adverse Pregnancy Outcome. *Placenta*, **108**, 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.03.007>
- [16] Zaugg, J., *et al.* (2022) Materno-Fetal Iron Transfer and the Emerging Role of Ferroptosis Pathways. *Biochemical Pharmacology*, **202**, Article ID: 115141. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115141>
- [17] 常玉荣, 杨德全, 唐福美, 石峻, 杨秋, 苗丽娟. 血栓栓塞性疾病血栓前状态的实验室诊断[J]. 中国综合临床, 2001(2): 7-8.
- [18] Minor, K. and Leftwich, H. (2020) Enoxaparin Effect on Pregnancy Outcomes in a Patient with Elevated Plasminogen Activator Inhibitor-1. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*, **2020**, Article ID: 7860324. <https://doi.org/10.1155/2020/7860324>
- [19] Han, C., *et al.* (2021) Prothrombotic State Associated with Preeclampsia. *Current Opinion in Hematology*, **28**, 323-330. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000678>
- [20] Schmidt, C.Q., *et al.* (2022) Complement and the Prothrombotic State. *Blood*, **139**, 1954-1972. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007206>
- [21] Voicu, D.I., *et al.* (2020) Maternal Inherited Thrombophilia and Pregnancy Outcomes. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 2411-2414. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8747>
- [22] Akbari, A., *et al.* (2021) Proteinuria and Venous Thromboembolism in Pregnancy: A Population-Based Cohort Study. *Clinical Kidney Journal*, **14**, 2101-2107. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa278>
- [23] Zhang, Y., *et al.* (2021) PFKFB3 Regulates Lipopolysaccharide-Induced Excessive Inflammation and Cellular Dysfunction in HTR-8/Svneo Cells: Implications for the Role of PFKFB3 in Preeclampsia. *Placenta*, **106**, 67-78. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.02.014>
- [24] Walsh, S.W., *et al.* (2022) Gene Expression of Pregnancy Neutrophils Differs for Protease versus Lipopolysaccharide Stimulation. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 4924. <https://doi.org/10.3390/ijms23094924>
- [25] Park, Y.H. (2022) Diagnosis and Management of Thrombocytopenia in Pregnancy. *Blood Research*, **57**, 79-85. <https://doi.org/10.5045/br.2022.2022068>
- [26] 郭弯弯, 褚雅歆, 乔蕊. 血栓炎症反应的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(1): 42-47.
- [27] Umezulike, B.S., Anikwe, C.C., Nnachi, O.C., Iwe, B., Ifemelumma, C.C. and Dimejesi, I. (2021) Correlation of Platelet Parameters with Adverse Maternal and Neonatal Outcomes in Severe Preeclampsia: A Case-Control Study. *Heliyon*, **7**, e08484. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08484>
- [28] Elmaradny, E., Alneel, G., Alkhataf, N., AlGadri, T. and Albriakan, N. (2022) Predictive Values of Combined Platelet Count, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Platelet-Lymphocyte Ratio in Preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, **42**, 1011-1017. <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1986476>
- [29] Walsh, S.W., Al Dulaimi, M., Archer, K.J. and Strauss, J.F. (2021) Patterns of Maternal Neutrophil Gene Expression at 30 Weeks of Gestation, but Not DNA Methylation, Distinguish Mild from Severe Preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 12876. <https://doi.org/10.3390/ijms222312876>
- [30] Liao, D., Chen, L., Li, Q., Liu, G., Wang, W., Li, J. and Deng, S. (2022) Predictive Value of the Peripheral Blood Parameters for Preeclampsia. *Clinical Laboratory*, **68**. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210726>