

儿童免疫性血小板减少症复发危险因素的调查及其预测模型的构建

沈晨涛¹, 夏亚林¹, 盛烨萍¹, 褚培培¹, 李建琴²

- 苏州市吴江区儿童医院(苏州大学附属儿童医院吴江院区)儿内科, 江苏 苏州 215200
- 苏州大学附属儿童医院 血液科, 江苏 苏州 215000

摘要:目的 调查儿童免疫性血小板减少症(ITP)复发情况,并建立其预测模型。方法 选择2018年1月至2022年4月苏州市吴江区儿童医院(苏州大学附属儿童医院吴江院区)及苏州大学附属儿童医院接诊的ITP患儿288例进行研究。收集可能影响儿童ITP复发相关因素,将模型组患儿根据有无复发分为2组,比较2组各指标,并以LASSO回归筛选出潜在影响因素后以Logistic回归分析筛选出儿童ITP患者复发的独立性影响因素,采用R语言构建列线图模型并进行验证。**结果** 模型组201例患者中共有37例(18.47%)出现复发,复发组与未复发组患者年龄、血型、治疗前病程、前驱感染、出血情况、初始治疗方案、抗核抗体、初诊血小板计数、初诊平均血小板体积、初诊血小板分布宽度、初诊外周血淋巴细胞计数、治疗后血小板计数升至有效时间比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。LASSO回归基础上行多因素Logistic回归分析:血型、治疗前病程、前驱感染、初始治疗方案、初诊外周血淋巴细胞计数、治疗后血小板计数升至有效时间为儿童咳嗽变异性哮喘转为典型哮喘的独立性影响因素。根据多因素分析结果,以R语言建立儿童ITP复发预测列线图模型。接受者操作特征曲线(ROC)分析结果显示,模型组列线图模型预测儿童ITP复发的AUC为0.867[95%CI(0.796,0.938)]灵敏度为84.2%,特异度为73.1%;验证组曲线下面积(AUC)为0.838[95%CI(0.765,0.911)]灵敏度为82.3%,特异度为78.4%。采用Bootstrap法重复抽样1000次,并以验证组进行验证,校准曲线结果显示:模型组与验证组预测曲线与标准曲线基本拟合,提示模型预测准确度较高。模型组决策曲线分析结果显示:当该列线图模型预测儿童ITP复发的概率阈值为0.15~0.75时,患者的净受益率大于0。**结论** 儿童ITP复发主要受患者年龄、血型、治疗前病程等因素的影响,根据上述因素建立的列线图模型用于育儿儿童ITP复发具有较高的准确度与区分度。

关键词: 儿童;免疫性血小板减少症(ITP);多因素分析;列线图

中图分类号:R725.5 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2024.01.0084

Investigation on the risk of recurrent immune thrombocytopenia in children and establishment of a predictive model

SHEN Chentao¹, XIA Yalin¹, SHENG Yeping¹, CHU Peipei¹, LI Jianqin^{2*}

- Department of Pediatrics, Children's Hospital of Wujiang District (Wujiang Campus of Soochow University Affiliated Children's Hospital), Suzhou, 215200; 2. Hematology Department, Children's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215200, China

Abstract: Objective To investigate the recurrence of immune thrombocytopenia (ITP) in children and to establish a predictive model. **Methods** A total of 288 children with ITP admitted to Children's Hospital of Wujiang

收稿日期:2023-06-09 修回日期:2023-11-07

基金项目:国家自然科学基金(81770115)

*通信作者(corresponding author):18951121030@163.com

District and Children's Hospital Affiliated to Suzhou University from January 2018 to April 2022 were collected. The factors potentially related to the recurrence of ITP in children were screened. The children in the model group were divided into 2 groups according to the presence or absence of recurrence and the indicators of the 2 groups were compared. After screening the potential influencing factors by LASSO regression and the independent influencing factors of relapse in children with ITP patients by Logistic regression analysis, we constructed a column-line graph model by using R language and validated it. **Results** A total of 37 (18.47%) of 201 patients in the model group experienced relapse. The age, blood type, duration of disease before treatment, antecedent infections, bleeding, initial treatment regimen, antinuclear antibody titer, initial count and mean platelet volume, initial platelet distribution width, initial peripheral blood lymphocyte count and time length to effective platelet count after treatment were found in the recurrence group versus the non-recurrence group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The results of multifactorial logistic regression analysis performed on the basis of LASSO regression showed that blood type, duration of illness before treatment, antecedent infection, initial treatment regimen, initial peripheral blood lymphocyte count, and time to effective platelet count after treatment were independent influences on the conversion of cough variant asthma to classic asthma in children. Based on the results of the multifactorial analysis, a column chart model for predicting ITP recurrence in children was developed in R. The results of the receiver operating characteristic (ROC) analysis showed that the area under curve (AUC) of the column chart model for predicting ITP recurrence in children in the modeling group was 0.867 [95% CI (0.796, 0.938)] with a sensitivity of 84.2% and a specificity of 73.1%, and that in the validation group, the AUC was 0.838 [95% CI (0.765, 0.911)] with a sensitivity of 82.3% and a specificity of 78.4% (0.911)] sensitivity was 82.3% and specificity was 78.4%. The Bootstrap method was used to repeat the sampling 1 000 times, and the validation group was used for validation. The results of the calibration curve showed that the prediction curves of the model group and the validation group were basically fitted with the standard curve, suggesting that the model prediction accuracy was high. The results of the decision curve analysis of the model group showed that the net benefit rate of patients was greater than zero when the probability threshold of the column line graph model of predicting ITP recurrence in children was 0.15–0.75. **Conclusions** ITP recurrence in children is mainly affected by the patient's age, blood type, and pre-treatment course of the disease, and the column-line diagram model based on these factors has a high accuracy and differentiation for ITP recurrence in parenting children.

Key words: children; immune thrombocytopenia (ITP); multi factor analysis; nomogram

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 也称特发性血小板减少性紫癜, 为免疫介导的儿童时期常见出血性疾病^[1]。ITP 主要以皮肤黏膜瘀点、瘀斑及其中出血为表现, 该病发病机制复杂目前尚无定论, 普遍认为可能与患儿免疫功能紊乱、遗传、病毒感染等多方面因素有关^[2-3]。儿童 ITP 多有自限性表现, 治疗措施主要视患儿出血症状, 维持不发生大出血位治疗目的, 大部分患儿预后良好, 6 个月内症状可得到完全缓解^[4]。但根据笔者临床实践发现, 部分 ITP 患儿在接受治疗后仍出现复发。据调查儿童 ITP 患儿 2 年内复发率高达 18.6%, 该病一旦复

发治疗难度更大且需长期治疗, 给患儿及其家庭造成严重的负担, 因此若能准确预测儿童 ITP 复发风险, 将有助于指导临床制订个性化干预措施^[5]。儿童 ITP 复发是多方面因素共同作用的结果, 目前关于儿童 ITP 复发因素分析的研究虽有报道^[6], 但未将各影响因素整合成预测模型, 不利于个性化预测。列线图模型是在多因素 Logistic 回归基础上建立的可视化预测模型, 该模型已被用于多种临床事件预测, 但关于儿童 ITP 复发预测列线图模型的研究较少, 本研究旨在通过建立相关模型, 以期儿童 ITP 复发风险预测提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选择2018年1月至2022年4月苏州市吴江区儿童医院(苏州大学附属儿童医院吴江院区)及苏州大学附属儿童医院接诊的ITP患儿288例进行研究。纳入标准:1)符合《诸福棠实用儿科学》(第8版)^[7]中ITP的相关诊断;2)年龄在14岁以下;3)首次诊断为ITP;4)经初治取得满意疗效;5)神志清醒,可配合定期随访;6)患儿及其家属已获知情同意。排除标准:1)继发性血小板减少症患者;2)血型为Rh阴性者;3)拟分析相关资料不全者;4)失访者。样本量估算:根据Kendall准则,样本量至少为变量数的10倍,本研究变量共20个,样本量应不少于200例,本研究根据我院实际情况将患儿以7:3比例分为模型组201例,验证组87例,模型组样本量>200例,满足统计需求。模型组男115例,女86例;年龄1~13岁,平均(6.3±1.9)岁;发病季节:春夏季109例,秋冬季92例;出血情况:皮肤黏膜出血154例,鼻出血10例,消化道出血14例,无出血23例。验证组男53例,女34例;年龄1~12岁,平均(6.1±1.8)岁;发病季节:春夏季51例,秋冬季36例;出血情况:皮肤黏膜出血56例,鼻出血6例,消化道出血12例,无出血13例。两组一般资料差异无统计学意义。

1.2 方法

1)在参考相关文献并结合笔者临床经验基础上收集以下可能影响儿童ITP复发相关因素,包括:患儿性别、年龄、血型、治疗前病程、前驱感染、疫苗接种史、发病季节、出血情况、初始治疗方案、体液免疫功能、血小板特异性抗体、抗核抗体、初诊血小板计数、初诊平均血小板体积、初诊血小板分布宽度、初诊外周血淋巴细胞计数、初诊骨髓巨核数、原始及幼稚细胞数、治疗后血小板计数升至有效时间、幼稚淋巴细胞。2)治疗方案:患儿入院后根据出血症状及血小板计数制订治疗措施^[8]:①对于血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 且无活动性出血者,予以临床观察无需特殊治疗;②对于血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 并伴有活动性出血者给予波尼松 $1.5 \sim 2.0 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或丙种球蛋白 $0.4 \sim 1.0 \text{ g/kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注 $2 \sim 5 \text{ d}$,

待血小板计数上升至 $\geq 100 \times 10^9/L$ 后再以激素巩固治疗 $1 \sim 2$ 周后,逐渐减量至停药。③对于血小板计数 $< 10 \times 10^9/L$ 和(或)出现危及生命出血者给予甲基强的松龙 $10 \sim 30 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 3 d 和(或)丙种球蛋白 $1.0 \text{ g/kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗 $2 \sim 3 \text{ d}$ 及血小板酌情输注。3)随访:患儿出院后均行门诊及微信随访(随访截止时间2023年4月2日),对出血情况及血常规进行动态监测,记录复发情况。复发标准:参照《诸福棠实用儿科学》第8版^[7],出现以下情况之一则认为是复发,①经治疗后原血小板计数升高至 $\geq 100 \times 10^9/L$ 且无瘀点、瘀斑表现后再次出血血小板计数下降至 $100 \times 10^9/L$ 以下;②原治疗后血小板升高至 $> 30 \times 10^9/L$ 且升高至基础值2倍以上并无出血的患儿,在随访期间血小板计数下降至 $30 \times 10^9/L$ 以下或 $<$ 基础值2倍或伴有出血。将模型组患儿根据有无复发分为2组,比较2组各指标,并以LASSO回归筛选出潜在影响因素后以Logistic回归分析筛选出儿童ITP患者复发的独立性影响因素,采用R语言构建列线图模型并进行验证。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。采用R 4.1.3软件“glmnet”包进行LASSO回归分析以筛选协变量,在此基础上采用多因素Logistic回归模型分析,以“rms”包构建风险预测的列线图模型,绘制ROC曲线以评价该列线图模型的区分度,采用H-L拟合优度检验、校准曲线对该列线图模型进行评价和校准,绘制决策曲线以评价该列线图模型的临床有效性。

2 结果

2.1 不同复发情况儿童ITP患者各因素比较

本研究模型组201例患者中共有37例(18.47%)出现复发,复发组与未复发组患者年龄、血型、治疗前病程、前驱感染、出血情况、初始治疗方案、抗核抗体、初诊血小板计数、初诊平均血小板体积、初诊血小板分布宽度、初诊外周血淋巴细胞计数、治疗后血小板计数升至有效时间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

表 1 不同复发情况儿童 ITP 患者各因素比较

Table 1 Comparison of various factors in pediatric ITP patients with different recurrence rates ($n, \bar{x} \pm s$)

factor	no recurrence group ($n=164$)	recurrent group ($n=37$)
gender		
male	92	23
female	72	14
age (years)	5.9±1.6	7.4±2.0**
blood type**		
A	43	6
B	41	4
AB	20	2
O	60	25
pre treatment course (d)	4.3±3.5	6.5±3.8**
prodromic infection		
no	122	18**
yes	42	19
vaccination history		
no	140	30
yes	24	7
season of onset		
spring and summer	88	21
autumn and winter	76	16
bleeding situation		
mucocutaneous hemorrhage	133	21*
epistaxis	6	4
gastrointestinal bleeding	9	5
no bleeding	16	7
initial treatment plan		
not using gamma globulin	53	25**
using gamma globulin	111	12
humoral immunity		
abnormal	51	9
normal	113	28
platelet specific antibodies		
negative	146	32
positive	18	5
antinuclear antibodies		
negative	142	25**
positive	22	12
initial platelet count($\times 10^9/L$)	12.5±2.8	8.9±1.8**
mean platelet volume at initial diagnosis/fL	11.3±2.9	8.4±1.8**
initial platelet distribution width/%	16.1±4.4	13.4±4.0**
peripheral blood lymphocyte count at initial diagnosis($\times 10^9/L$)	4.6±1.7	3.7±1.4*
number of initially diagnosed bone marrow megakaryocytes	227.2±64.3	213.0±58.2
number of primitive and immature cells	1.6±3.4	12.1±3.21
increase in platelet count to effective time after treatment/d	2.9±1.7	4.0±2.5*
polymphocyte		
no	95	23
yes	69	14

* $P<0.05$, ** $P<0.001$ compared with no recurrence group.

2.2 儿童 ITP 复发的潜在因素筛选

以儿童 ITP 有无复发作为因变量,将表 1 中各指标作为自变量,通过 LASSO 回归模型的十折交叉验证确定最佳惩罚项系数 λ , 分别于 λ 与 $\lambda+SE$ 画线,于 $\lambda+SE$ 处最终筛选出 8 个 LASSO 回归系数非 0 的影响因素为潜在因素分别为年龄、血型、治疗前病程、前驱感染、初始治疗方案、抗核抗体、初诊外周血淋巴细胞计数及治疗后血小板计数升至有效时间(图 1,2)。

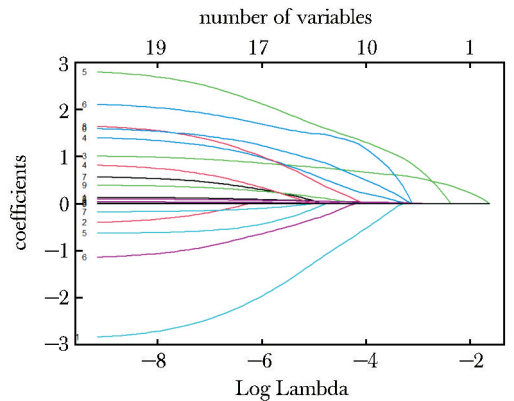


图 1 LASSO 回归的系数路径

Fig 1 Coefficient path of LASSO regression

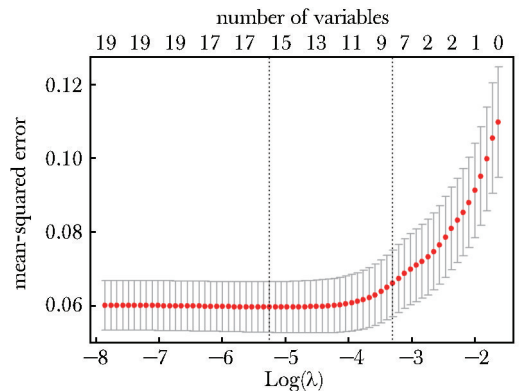


图 2 LASSO 回归交叉验证结果

Fig 2 Cross validation results of LASSO regression

2.3 儿童 ITP 复发的多因素分析

以 LASSO 回归筛选变量为因变量,儿童 ITP 患者是否复发为自变量行多因素 Logistic 回归分析结果显示:血型、治疗前病程、前驱感染、初始治疗方案、初诊外周血淋巴细胞计数、治疗后血小板计数升至有效时间为儿童咳嗽变异性哮喘转为典型哮喘的独立性影响因素(表 2)。

2.3 儿童 ITP 复发预测列线图模型的建立与验证

根据多因素分析结果以 R 语言建立儿童 ITP 复发预测列线图模型,见图 3。ROC 分析结果显示,模型组列线图模型预测儿童 ITP 复发的 AUC 为 0.867 [95% CI(0.796,0.938)] 灵敏度为 84.2%,特异度为 73.1%;验证组 AUC 为 0.838 [95% CI(0.765,0.911)] 灵敏度为 82.3%,特异度为 78.4% (图 4)。采用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次,并以验证组进行验证,校准曲线结果显示:模型组与验证组预测曲线与标准曲线基本拟合,提示模型预测准确度较高(图 5,6)。

2.5 列线图模型的临床有效性分析

模型组决策曲线分析结果显示:当该列线图模型预测儿童 ITP 复发的概率阈值为 0.15~0.75 时,患者的净受益率大于 0,见图 7。

3 讨论

ITP 为儿童常见的出血疾病类型之一,糖皮质激素与丙种球蛋白为 ITP 一线药物,虽然该疗法临床疗效显著,但仍有部分患儿在取得满意疗效后一段时间内出现复发^[9]。儿童 ITP 复发治疗难度大,且其带来的潜在出血风险与治疗相关毒副作用可对

表 2 儿童 ITP 复发的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of ITP recurrence in children

factor	B	SE	Wald	P	OR	OR of 95% CI	
						lower limit	upper limit
age	0.192	0.118	2.648	0.104	1.212	0.961	1.527
blood type			12.785	0.005			
B	-0.615	0.792	0.602	0.438	0.541	0.114	2.555
AB	-1.170	1.006	1.353	0.245	0.310	0.043	2.228
O	1.261	0.592	4.531	0.033	3.529	1.105	11.272
pre treatment course	0.167	0.059	7.982	0.005	1.181	1.052	1.326
prodromic infection	1.131	0.464	5.946	0.015	3.100	1.249	7.695
initial treatment plan	-1.669	0.476	12.324	0.000	0.188	0.074	0.478
antinuclear antibodies	0.321	0.204	2.476	0.116	1.379	0.924	2.056
peripheral blood lymphocyte count at initial diagnosis	-0.287	0.139	4.230	0.040	0.751	0.571	0.987
increase in platelet count to effective time after treatment	0.416	0.119	12.281	0.000	1.517	1.201	1.914
constant	-2.677	1.015	6.951	0.008	0.069		

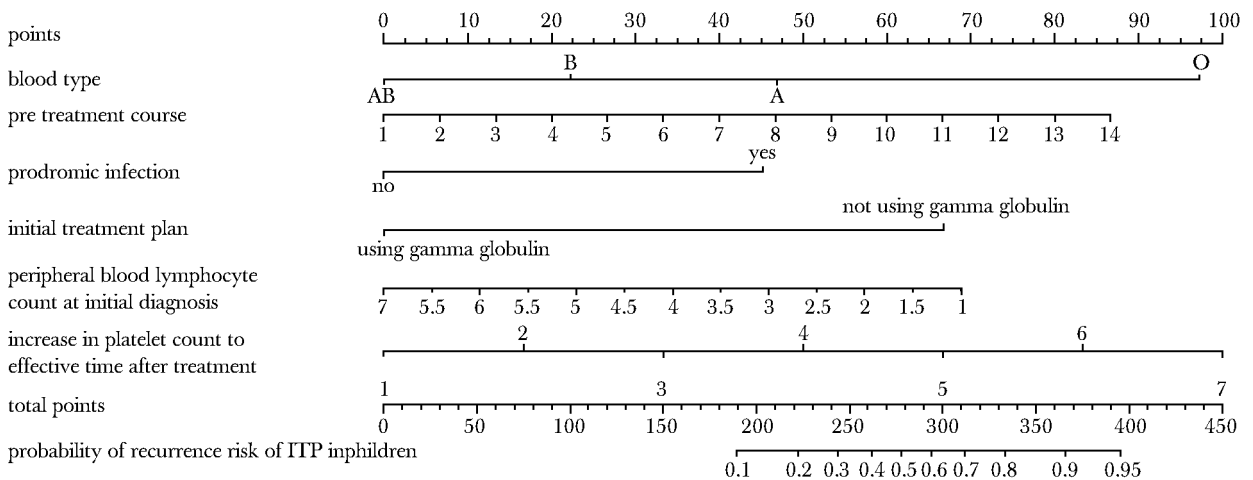


图 3 儿童 ITP 复发预测列线图模型

Fig 3 Line graph model for predicting ITP recurrence in children

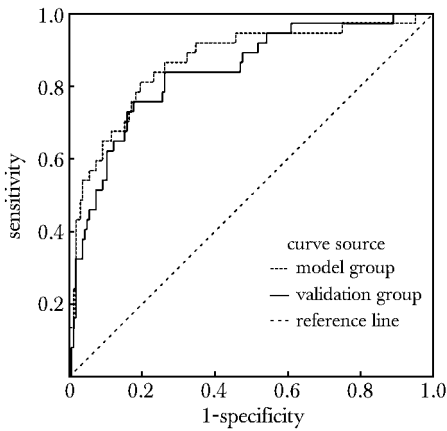


图4 ROC 曲线
Fig 4 ROC curve

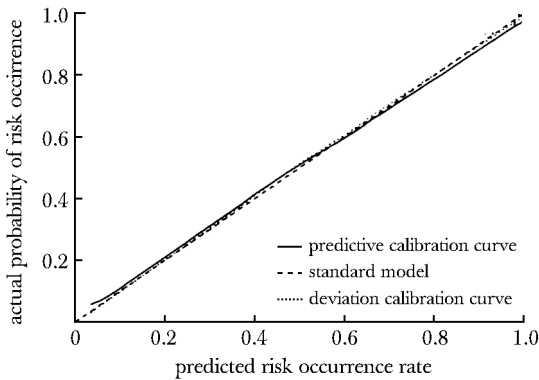


图5 模型组校准曲线
Fig 5 Calibration curve of model group

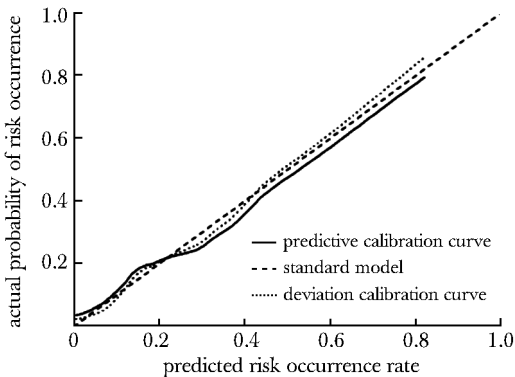


图6 验证组校准曲线
Fig 6 Calibration curve of validation group

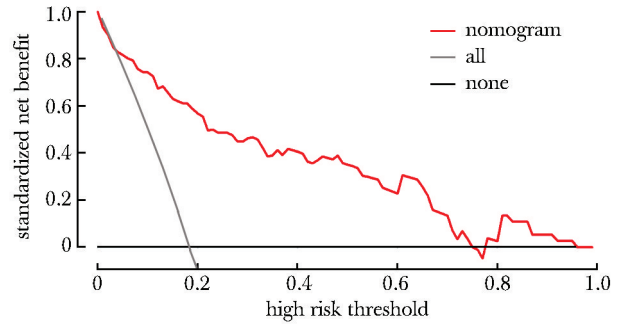


图7 校准曲线
Fig 7 Calibration curve

共同作用,目前临床上尚无特异性指标预测儿童ITP复发的风险。本研究旨在通过在筛选儿童ITP复发影响因素基础上,将各影响因素进行有机整合,建立列线图预测模型,以期为此类患儿的风险预测提供参考。

过去影响因素多采取单因素分析基础上行多因素 Logistic 回归筛选的方法,该方法存在一定的不足,容易将存在多重共线性的因素纳入模型,为使变量筛选更具代表性,本研究选择 LASSO 回归进行变量筛选,相比于其他特征选择方法,LASSO 回归可有效减少模型的复杂度,使用的正则化方法(L1 正则化)可以将某些自变量的系数收缩到 0,从而达到特征选择的目的^[12]。同时 LASSO 回归还可提高模型的解释性,使筛选变量与目标变量的关系更加紧密,提高模型的解释性;并可处理高维数据,使自变量数量远大于样本数量,也能够进行特征选择和回归分析^[13]。

本研究在 LASSO 回归基础上行多因素 Logistic 回归分析结果显示:血型、治疗前病程、前驱感染、初始治疗方案、初诊外周血淋巴细胞计数、治疗后血小板计数升至有效时间为儿童咳嗽变异性哮喘转为典型哮喘的独立性影响因素。1) 血型方面:本研究结果显示 O 型血 ITP 患儿复发风险更高,与国外一项研究结果一致^[14],该研究发现 O 型血人群血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)水平较其他血型更低,而该因子在凝血过程中起关键的作用。当出现 vWF 质或量的异常后可引起凝血功能障碍而出现皮肤、黏膜自发性出血或损伤后出血难以控制,因此推断 vWF 水平较低可能是 O 型血患儿复发风险更高的原因。但因 vWF 普及度不高,本研究未

患儿身心健康造成严重影响,在起病早期预测 ITP 患儿复发风险不仅可指导治疗,还可避免不必要的过度治疗,对于保障患儿身心健康具有重要的意义^[10-11]。儿童 ITP 复发原因复杂,受多方面因素的

将该指标纳入,但可考虑作为后续的研究方向之一。2) 本研究发现前驱感染对于儿童 ITP 的复发也有重要影响,文献报道显示爱泼斯坦-巴尔(EB)病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒、支原体等病原体在儿童 ITP 发生中有重要作用^[15]。当出现感染后,病原体可侵入机体形成免疫复合物而引起血小板聚集并促进 5 羟色胺释放,部分病原体还可与血小板结合形成复合物,被免疫系统识别为异物而吞噬、破坏导致血小板减少而引起 ITP 的复发^[16]。3) 初始治疗方案对于 ITP 患儿的复发也有重要的影响,因丙种球蛋白价格昂贵,部分患儿家属因经济方面原因而未采取丙种球蛋白方案,但本研究显示使用丙种球蛋白的 ITP 患儿复发风险更小,这可能与丙种球蛋白可直接作用于 FcR 及 FcR 通路而阻断血小板清除功能,并降低自身抗体半衰期而保护血小板;同时该药还有减少自身抗体产生及活性、调节 Treg 种群与细胞因子产生有关^[17-18]。4) 外周血淋巴细胞包括 T 细胞与 B 细胞,其数量多少可用于

反映机体免疫状态,本研究结果显示复发组患儿初诊外周血淋巴细胞计数更低,淋巴细胞计数水平低意味着细胞免疫功能更低,患儿感染风险更高。前文已述,ITP 的发生与多种病原体感染有关,免疫功能较低者易出现反复感染引起 ITP 的复发。另外本研究还发现治疗后血小板计数升至有效时间更短者 ITP 复发风险更小,考虑可能与起效快者治疗方案更佳有关^[19]。

列线图模型是在多因素分析基础上建立的可视化预测模型,该模型最大的优势在于可视、量化,可实现对每位患儿的个性化预测^[20]。列线图模型简便易懂,可在健康宣教中使用,方便患儿及其家属了解病情,加强治疗、随访的依从性,并可为临床干预方案的制订提供参考而降低复发风险。

综上所述,儿童 ITP 复发主要受患者年龄、血型、治疗前病程等因素的影响,根据上述因素建立的列线图模型用于育儿儿童 ITP 复发具有较高的准确度与区分度。

参考文献:

- [1] 徐倩,周敏. 2019 年《原发性免疫性血小板减少症的调查和管理:国际共识报告更新》儿童部分解读[J]. 中国实用儿科杂志,2021,36:86-89.
- [2] Khalefa AA. Analysis of the expression profile of long non-coding RNAs MALAT1 and THRIL in children with immune thrombocytopenia (vol 72, pg 1941, 2020)[J]. IUBMB life, 2021,13:73-77.
- [3] Harris EM, Hillier K, Al-Samkari H, *et al.* Characteristics of children and adults treated with rituximab for immune thrombocytopenia (ITP)[J]. Blood, 2020, 136: 38-39.
- [4] 张爱军,刘芹芹,浦婷. 儿童免疫性血小板减少症的规范治疗与管理[J]. 临床儿科杂志,2022,40:81-86.
- [5] Karthikraj T, Jenish RJ, Jeyabalaji RV, *et al.* Spectrum of febrile thrombocytopenia among children in a tropical country-a hospital based observational study in South India [J]. Int J Contemp Pediatr, 2021, 8:354-357.
- [6] Zhang JN, Zhao P, Liu K, *et al.* Risk and prognostic factors for intracranial hemorrhage in elderly patients with immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2020, 136:14-15.
- [7] Soboleva OA, Ntanisian KI, Egorova EK, *et al.* Immediate pre-splenectomy platelet count predicts splenectomy response in adult immune thrombocytopenia patients[J]. Blood, 2020, 136:11-13.
- [8] 倪鑫,申昆玲,沈颖.《诸福棠实用儿科学》(第八版)[M].北京:人民卫生出版社,2015:102-108.
- [9] 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组,中华医学会儿科学分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021 版)[J]. 中华儿科杂志,2021,59:810-819.
- [10] Guillet S, Loustau V, Zarour A, *et al.* Risk factors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women previously diagnosed with ITP: results from a french nationwide prospective study [J]. Blood, 2020, 136: 36-37.
- [11] Sunstova EV, Chikvina II, Sadovskaya MN, *et al.* Use of romiplostim for newly diagnosed immune thrombocytopenia in children[J]. Pediatr Hematol, 2020, 19:18-26.
- [12] Kittivisuit S, Vachvanichsanong P, Mcneil E, *et al.* Childhood-onset systemic lupus erythematosus and immune thrombocytopenia: prevalence and risk factors[J]. Pediatr Blood Cancer. 2021,68:29146-29149.
- [13] Singh G, Bansal D, Wright N. Immune thrombocytopenia in children: consensus and controversies[J]. Indian J Pediatr, 2020, 87:150-157.

- [14] Ignatova AA, Suntsova EV, Pshonkin AV, *et al.* Platelet function and bleeding at different phases of childhood immune thrombocytopenia [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 9401-9407.
- [15] Kyohei I, Makiko M, Tomoya I, *et al.* Thrombopoietin receptor agonists for pediatric refractory chronic immune thrombocytopenia[J]. *Japan J Clin Hematol*, 2021, 62: 1382-1387.
- [16] Song Y, Zhang Y, Li Z, *et al.* Potential risk factors for the development from immune thrombocytopenia to systemic lupus erythematosus: a case-control study in Chinese children[J]. *Ann Hematol*, 2022, 11:101-106.
- [17] Badarayan KV, Oswal JS, Kapur SV. Immune thrombocytopenic purpura with psoriasis: a rare association in children[J]. *Int J Contemp Pediat*, 2021, 8:588-593.
- [18] Schönborn L, Seck SE, Thiele T, *et al.* Long-term outcome in vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21: 2519-2527.
- [19] Naleyev AA, Lazarev VV, Linkova TV. Anesthesia in children with thrombocytopenia during bypass surgery for extrahepatic portal hypertension (Review) [J]. *General Reanimat*, 2021, 17:88-102.
- [20] Thau A, Saffren B, Zakrzewski H, *et al.* Retinal hemorrhage and bleeding disorders in children: a review[J]. *Child Abuse Neglect*, 2021, 112:104901-104907.

