

论著·临床研究

颗粒蛋白前体在儿童免疫性血小板减少症中的应用价值*

石磊, 景春梅, 刘茜, 王恺[△]

(重庆医科大学附属儿童医院检验科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 目的 探讨颗粒蛋白前体(PGRN)在儿童免疫性血小板减少症(ITP)中的应用价值。

方法 选取 2021 年 7 月至 2022 年 12 月该院收治的儿童 ITP 患儿 60 例(ITP 组)、再生障碍性贫血(AA)患儿 45 例(AA 组),以及健康儿童 45 例(健康对照组)作为研究对象,采用血细胞分析仪检测 3 组研究对象血小板计数及平均血小板体积,采用酶联免疫吸附法测定 3 组研究对象血清 PGRN 水平,且比较其血清 PGRN 水平的差异。采用受试者工作特征曲线分析检测 PGRN 对 ITP、AA 的鉴别诊断价值。结果 ITP 组和 AA 组患儿血小板计数均明显低于健康对照组,ITP 组患儿 PGRN 水平明显高于健康对照组及 AA 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ITP 组患儿经静脉注射免疫球蛋白治疗后 PGRN 下降。当 PGRN 临界值为 71.85 ng/mL 时鉴别诊断 ITP 与健康儿童的 ROC 曲线下面积为 0.903,灵敏度为 66.7%,特异度为 97.8%;当 PGRN 临界值为 86.45 ng/mL 时鉴别诊断 ITP 与 AA 的 ROC 曲线下面积为 0.826,灵敏度为 53.3%,特异度为 97.8%。结论 ITP 组患儿血清 PGRN 水平升高,且可作为与 AA 鉴别诊断的一个较好指标。

[关键词] 免疫性血小板减少症; 儿童; 颗粒蛋白前体; 鉴别诊断

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.21.013

中图法分类号:R558+.2;R446.1

文章编号:1009-5519(2023)21-3661-04

文献标识码:A

Application value of progranulin in children with immune thrombocytopenia*

SHI Lei, JING Chunmei, LIU Qian, WANG Cai[△]

(Department of Laboratory, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disease/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of granule protein precursor(PGRN) in children with immune thrombocytopenia(ITP). **Methods** 60 children with ITP(ITP group), 45 children with aplastic anemia(AA group) and 45 healthy children(healthy control group) admitted to the hospital from July 2021 to December 2022 were selected as the research objects. The blood cell analyzer was used to detect the platelet count and average platelet volume of the three groups of subjects. The serum PGRN The serum PGRN level of the three groups of subjects was determined by enzyme-linked immunosorbent assay, and the difference of serum PGRN level was compared. Receiver operating characteristic(ROC) curve analysis was used to detect the value of PGRN in the differential diagnosis of ITP and AA. **Results** Compared with the healthy control group, the ITP and AA groups had a significantly lower platelet count and a significantly higher level of PGRN, with statistically significant differences($P < 0.05$). PGRN decreased in children with ITP after intravenous immunoglobulin(IVIG) treatment. When the cut-off value of PGRN was 71.85 ng/mL, the area under the ROC curve of ITP and healthy children was 0.903, the sensitivity was 66.7%, and the specificity was 97.8%. When the cut-off value of PGRN was 86.45 ng/mL, the area under the ROC curve for the differential diagnosis of ITP and AA was 0.826, the sensitivity was 53.3%, and the specificity was 97.8%. **Conclusion** The serum level of PGRN is increased in children with ITP group and it can be used as a good indicator for the differential diagnosis with AA.

[Key words] Immune thrombocytopenia; Children; Progranulin; Differential diagnosis

* 基金项目:重庆市科卫联合中医药科研项目(2019ZY3206)。

作者简介:石磊(1991—),本科,检验师,主要从事临床检验工作。 [△] 通信作者, E-mail:wangcai@hospital.cqmu.edu.cn。

免疫性血小板减少症(ITP)是一种儿童常见的出血性疾病,其以外周血血小板减少为主要特点。临床表现为皮肤及黏膜瘀点、瘀斑,脏器出血等,主要发病机制为免疫介导的血小板破坏增多、骨髓巨核细胞成熟障碍导致血小板产生不足^[1]。儿童 ITP 大多数是一种良性自限性疾病,为排他性诊断,目前,尚无特异性指标可确诊 ITP。部分再生障碍性贫血(AA)患儿早期也可仅表现为血小板降低,红系和粒系两系下降不明显或正常,与 ITP 的外周血常规检测结果很难鉴别,易被误诊为 ITP^[2]。ITP 和 AA 的鉴别诊断主要依靠骨髓穿刺检查,但由于不同部位造血能力不同,穿刺部位及阅片技术等因素均可能影响骨髓检查结果^[3]。此外,骨髓穿刺检查是侵袭性操作,对血小板计数(Plt)明显降低、出血倾向严重者也存在一定风险。ITP 与 AA 的发病机制和治疗均存在明显区别,因此,早期鉴别诊断对及早进行不同的治疗方案具有重要意义。本研究探索一种简便的辅助检查方法,旨在为 ITP 和 AA 的有效鉴别诊断提供参考依据。

颗粒蛋白前体(PGRN)是一种能在外周血检测的自分泌生长因子,表达于上皮细胞、吞噬细胞、造血细胞、免疫细胞等,是一种重要的免疫调控因子。据文献报道,PGRN 参与了多种感染性疾病、肿瘤及自身免疫性疾病的发生、发展^[4-6]。YU 等^[9]对大于 14 岁 ITP 患者的研究结果显示,与健康者及非免疫性血小板减少患者比较,ITP 患者血浆 PGRN 水平显著升高。但目前尚少见关于儿童 ITP 血清 PGRN 水平的相关文献报道。因此,推测 PGRN 可能是儿童 ITP 的一种有价值的新型生物标志物。本研究检测了儿童 ITP 血清 PGRN 水平,探索了 PGRN 对儿童 ITP 的诊断,以及与 AA 的鉴别诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 7 月至 2022 年 12 月本院收治的初诊儿童 ITP 患儿 60 例(ITP 组)、AA 患儿 45 例(AA 组),以及健康儿童 45 例(健康对照组)作为研究对象。ITP 诊断标准符合《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)》^[10]:(1)至少 2 次血常规检测 Plt 减少;(2)脾脏一般无增大;(3)骨髓涂片检查显示巨核细胞总数增多或正常伴有成熟障碍;(4)排除其他继发性血小板减少症。AA 诊断标准符合《儿童再生障碍性贫血诊

疗规范(2019 年版)》^[11]:(1)血常规检查红细胞、粒细胞和血小板减少,校正后的网织红细胞小于 1%;(2)骨髓穿刺检查示有核细胞增生程度活跃或减低,骨髓小粒造血细胞减少,非造血细胞比例增高,红系、粒系、巨核系三系明显减少;(3)骨髓活检显示有核细胞增生减低,巨核细胞减少或缺如等;(4)排除先天性和其他获得性骨髓造血衰竭疾病。ITP 组和 AA 组患儿采血检测前均未接受过输血、化疗和刺激造血治疗等。本研究经本院医学研究伦理委员会审批通过(2019-114)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集与检测 采集 3 组研究对象静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸二钾紫色抗凝管中,室温放置,6 h 内采用日本 Sysmex XE-2100 血细胞分析仪进行血常规检测,记录 Plt 和平均血小板体积(MPV)。检测试剂及质控品均为原装配套试剂,每天检测前做好室内质控。对 Plt 减少的标本均采用重新检测和血液涂片瑞氏染色镜检的方式复检。同时,采集 3 mL 静脉血于促凝管中,3 000 g 离心 6 min 后收集血清,-80 °C 保存。血清 PGRN 测定使用 Human Progranulin Quantikine ELISA kit(R&D systems, Minneapolis, MI, USA),严格按说明书操作。

1.2.2 治疗及随访 对 10 例 ITP 患儿使用静脉注射免疫球蛋白[0.8~1.0 g/(kg·d)]1~2 d 后随访检测血清 PGRN 水平变化。

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;不符合正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析生物标志物的诊断性能,并确定其最佳临界值,计算 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象一般资料比较 ITP 组患儿中男 39 例,女 21 例;中位年龄 33.5 个月;AA 组患儿中男 23 例,女 22 例;中位年龄 89.0 个月;健康对照组研究对象中男 28 例,女 17 例;中位年龄 40.5 个月。3 组研究对象 Plt、MPV 及血清 PGRN 水平比较见表 1。ITP 患儿测出 MPV 5 例,AA 患者测出 MPV 20 例。

表 1 3 组研究对象 Plt、MPV 及血清 PGRN 水平比较

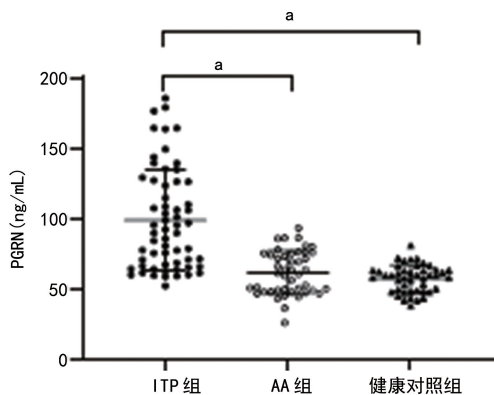
组别	<i>n</i>	Plt[$M(P_{25}, P_{75}), \times 10^9 L^{-1}$]	MPV($\bar{x} \pm s$, fL)	PGRN[$M(P_{25}, P_{75}), ng/mL$]
ITP 组	60	7.5(4.0, 13.8) ^a	11.52 ± 0.64 ^a	91.04(66.40, 126.39) ^a
AA 组	45	23.0(15.0, 31.0) ^a	9.69 ± 0.49	61.05(48.36, 75.25)
健康对照组	45	313.0(271.0, 357.0)	9.70 ± 0.84	59.54(48.33, 63.21)

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 3 组研究对象 PGRN 水平比较 ITP 组患儿血

清 PGRN 水平[91.04(66.40, 126.39)ng/mL]明显高

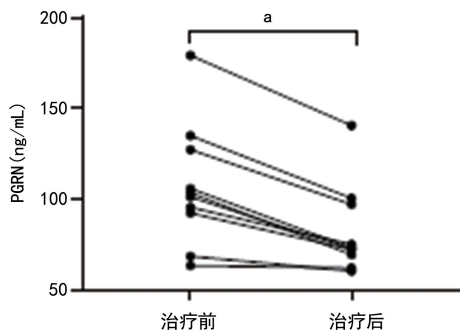
于 AA 组 [61.05 (48.36, 75.25) ng/mL] 及健康对照组 [59.54 (48.33, 63.21) ng/mL], 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。



注:与 ITP 组比较, ^a $P < 0.05$ 。

图 1 3 组研究对象 PGRN 水平比较

2.3 ITP 患儿治疗前后 PGRN 水平比较 ITP 患儿使用静脉注射免疫球蛋白治疗后血清 PGRN 水平 [(93.19 ± 26.51) ng/mL] 明显低于治疗前 [(122.28 ± 40.70) ng/mL], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。



注:与治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

图 2 ITP 患儿治疗前后 PGRN 水平比较

2.4 PGRN 鉴别健康儿童与 ITP、ITP 与 AA 的诊断效能 当 PGRN 临界值为 71.85 ng/mL 时鉴别诊断 ITP 与健康儿童的 AUC 为 0.903, 灵敏度为 66.7%, 特异度为 97.8%; 当 PGRN 临界值为 86.45 ng/mL 时鉴别诊断 ITP 与 AA 的 AUC 为 0.826, 灵敏度为 53.3%, 特异度为 97.8%。见图 3、4。

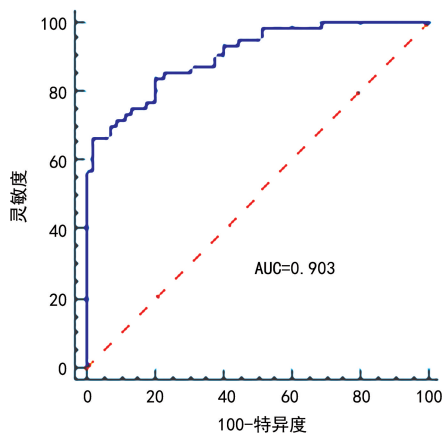


图 3 PGRN 鉴别儿童 ITP 与健康儿童的 ROC 曲线

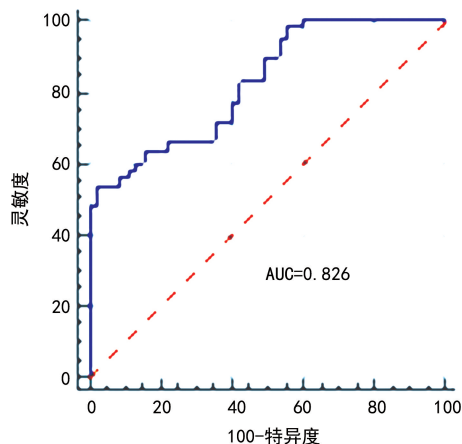


图 4 PGRN 鉴别儿童 ITP 与 AA 的 ROC 曲线

3 讨论

儿童 ITP 是儿童期发生的一种获得性、免疫性疾病, 常表现为皮肤及黏膜瘀点、瘀斑, 以外周血血小板减少为主要特点, 其发病机制尚未完全明确。骨髓涂片检查表现为巨核细胞总数增多或正常, 伴有成熟障碍。目前, ITP 主要是进行排除性诊断, 结合临床症状和实验室检查结果进行临床确诊。AA 是一种骨髓衰竭性疾病, 骨髓造血功能低下, 主要与自身免疫破坏、造血微环境功能缺陷及造血干细胞内在缺陷等有关。儿童 ITP 诊断需排除血小板生成减少类疾病所致的血小板减少, 如 AA、急性白血病等, 目前, 主要通过骨髓穿刺涂片鉴别。但骨髓穿刺检查为有创性检查, 相关指南不建议对具有典型表现的 ITP 患儿进行骨髓穿刺, 需根据病情开展血常规、生化、免疫指标等常规检查^[12]。本研究探索一种外周血中的生物标志物帮助提高 ITP 和 AA 的鉴别诊断, 以最大限度地避免不必要的骨髓穿刺检查。

PGRN 广泛表达于骨骼肌、上皮细胞、巨噬细胞等多种组织和细胞^[7], 其在肿瘤、炎症及维持和调节正常组织增殖、再生、修复和机体防御反应方面均发挥着重要作用。PGRN 具有抑炎和促炎双重作用, 与其所在的微环境中炎症介质和炎症部位之间的竞争有关。在调控机制方面 PGRN 还能促进调节性 T 淋巴细胞 (Treg) 的分化和功能, 抑制效应 T 淋巴细胞的活化及增殖。

以往文献报道, PGRN 在大于 14 岁的 ITP 患者血浆中明显升高, 通过 ITP 动物模型证实了 PGRN 具有促进血小板升高的作用, 在 ITP 中具有保护性调控作用; 发现 PGRN 基因的缺失会导致动物脾脏细胞中 Treg 比例下降, 提示 PGRN 可能通过调控 Treg 数目参与了 ITP 的病理生理过程^[9]。儿童与成人 ITP 由于感染、免疫、环境及基因因素不同, 其临床表现、治疗反应也存在差异^[13]。

本研究结果显示, ITP 患儿血清 PGRN 水平明显高于健康对照组, 与成人 ITP 的研究结果一致^[9], 提示 PGRN 参与了儿童 ITP 的发生、发展过程。本研

究中随访了 10 例 ITP 患儿接受静脉注射免疫球蛋白治疗后血清 PGRN 水平明显下降,进一步提示 PGRN 参与了儿童 ITP 的发生、发展过程。在今后的研究中将结合患儿体内其他细胞因子变化进一步探讨 PGRN 在儿童 ITP 中发展的机制。

本研究进一步探讨了 PGRN 在儿童 ITP 的变化和用于鉴别诊断 AA 的价值。通过 ROC 曲线分析了 PGRN 的诊断效能,当 PGRN 临界值为 71.85 ng/mL 时鉴别诊断 ITP 与健康儿童的 AUC 为 0.903;当 PGRN 临界值为 86.45 ng/mL 时鉴别诊断 ITP 与 AA 的 AUC 为 0.826。

ITP 发病机制复杂,缺少灵敏且独特的检测标志物。关于血小板参数,如 MPV、血小板分布宽度(PDW)、大血小板比率(PLCR)、未成熟血小板分数(IPF)等,鉴别 ITP 与其他疾病已有相关文献报道。NEGASH 等^[14]发现,检测 MPV、PDW、PLCR 等有助于预测血小板减少患者是 ITP 或低增生性血小板减少,MPV、PLCR 用于鉴别 ITP 与低增生性血小板减少时的 AUC 分别为 0.876 和 0.816。KHAN 等^[15]研究表明,MPV、PDW、PLCR 用于初诊 ITP 时灵敏度和特异度均较低,不能作为一个较好的筛查工具。因为在临床工作中当血标本 Plt 较低时血细胞分析仪常无法测出 MPV、PDW 等参数,这些病例的血小板参数就无法获得。本研究中 ITP 组和 AA 组均有部分病例 MPV、PDW 等参数未能测出。IPF 用于鉴别 ITP 与健康儿童及骨髓衰竭性疾病时也有不同的研究结果,美国一项对儿童的研究表明,IPF 能较好地鉴别诊断 ITP 与骨髓衰竭性疾病,并能识别出血风险增加的患者^[16]。巴西学者发现,IPF 在健康组和 ITP 组中也存在明显差异^[17]。德国学者用 2 种血液分析仪测定了 IPF 用于鉴别 ITP 与骨髓衰竭性疾病,其中一种仪器具有较好的鉴别能力,另一种仪器则无预测价值。其假设这或许是因为 ITP 和骨髓衰竭性疾病中存在未成熟血小板重叠的生物现象,现在还不能靠改进的技术方法完全解决^[18]。本研究结果表明,血清 PGRN 水平可作为鉴别 ITP 与健康儿童、AA 的一个可靠指标。

本研究也存在一定局限性:(1)本研究为单中心研究,今后期待纳入更多中心的病例进行研究;(2)未对纳入病例进行足够时间的随访,未能明确 PGRN 水平是否与儿童 ITP 患儿的预后及病程长短相关,将是下一步研究的方向;(3)本研究只纳入了 ITP 和 AA,在今后的工作中将研究 PGRN 用于鉴别 ITP 与遗传性血小板疾病、原发性免疫缺陷^[19]及其他容易混淆的引起儿童血小板减少的疾病。

总之,儿童 ITP 患儿血清 PGRN 水平升高,且 PGRN 可作为鉴别儿童 ITP 与健康儿童、AA 的一个较好的指标。

参考文献

[1] 陈诗杨,罗小娟,付笑迎,等. 儿童免疫性血小板

减少症淋巴细胞亚群及血小板相关抗体变化的临床意义[J]. 临床检验杂志,2022,40(7):529-531.

- [2] SCHIFFERLI A, HEIRI A, IMBACH P, et al. Misdiagnosed thrombocytopenia in children and adolescents: analysis of the pediatric and adult registry on chronic ITP[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(6):1617-1626.
- [3] 陈琳,吴珺,王云帆,等. 以免疫性血小板减少症为首诊表现的再生障碍性贫血一例[J]. *海南医学*, 2022, 3(15):2027-2029.
- [4] 李磊,蒲元林,于新桥. 血清淀粉样蛋白 A、颗粒蛋白前体水平与小儿重症肺炎炎症反应、预后转归相关性分析[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(9):962-965.
- [5] LUO Q, YAN X, TU H, et al. Progranulin aggravates pulmonary immunopathology during influenza virus infection[J]. *Thorax*, 2019, 74(3):305-308.
- [6] WANG Z, HE Q, ZHANG X, et al. Innate antimicrobial and anti-chemotaxis properties of progranulin in an acute otitis media mouse model[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2952.
- [7] LIU C X, LI J Y, SHI W J, et al. Progranulin regulates inflammation and tumor[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 29(2):88-102.
- [8] YAN Y J, SAM N B, CHENG M H, et al. Progranulin as a potential therapeutic target in immune-mediated diseases [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14:6543-6556.
- [9] YU Y Y, SHI Y Y, ZUO X Y, et al. Progranulin facilitates the increase of platelet count in immune thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2018, 164:24-31.
- [10] 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(10):810-819.
- [11] 国家卫生健康委办公厅. 儿童再生障碍性贫血诊疗规范(2019 年版)[J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(11):965-969.
- [12] 吴润晖,刘雅莉,高举,等. 中国儿童原发性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021 版)解读[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(10):820-823.
- [13] DESPOTOVIC J M, GRIMES A B. Pediatric ITP: Is it different from adult ITP? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018(1):405-411. (下转第 3668 页)

关系及相互作用机制亟待进一步研究。同时,本研究具有一定的局限性:(1)研究对象来源较局限,研究结果可能有偏差;(2)样本量偏少,还需长期大样本临床研究进一步证实上述结论。

参考文献

- [1] LIU E, PERL A. Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(3):307-315.
- [2] WU D, LUO Y, LI T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1051082.
- [3] GLASSMAN C R, MATHIHARAN Y K, JUDE K M, et al. Structural basis for IL-12 and IL-23 receptor sharing reveals a gateway for shaping actions on T versus NK cells[J]. *Cell*, 2021, 184(4):983-999.
- [4] ISSARANGGUN NA AYUTHAYA B, EVERTS V, PAVASANT P. The immunopathogenic and immunomodulatory effects of interleukin-12 in periodontal disease[J]. *Eur J Oral Sci*, 2018, 126(2):75-83.
- [5] WANG X, WEI Y, XIAO H, et al. A novel IL-23p19/Ebi3 (IL-39) cytokine mediates inflammation in lupus-like mice[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(6):1343-1350.
- [6] WU F, GAO J, KANG J, et al. B cells in rheumatoid arthritis: Pathogenic mechanisms and treatment prospects[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:750753.
- [7] DING J T, HONG F F, YANG S L. Roles of autophagy in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(11):2179-2187.
- [8] 张亚楠. 类风湿因子、CRP 及免疫球蛋白检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2022, 39(6):702-703.
- [9] NATALE M A, MINNING T, ALBAREDA M C, et al. Immune exhaustion in chronic Chagas disease: Pro-inflammatory and immunomodulatory action of IL-27 in vitro [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021, 15(6):e0009473.
- [10] DING J T, HONG F F, YANG S L. Roles of autophagy in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40(11):2179-2187.
- [11] WANG X, ZHANG Y, WANG Z, et al. Anti IL-39(IL-23p19/Ebi3) polyclonal antibodies ameliorate autoimmune symptoms in lupus like mice [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1660-1666.
- [12] WANG X, LIU X, ZHANG Y, et al. Interleukin (IL)-39[IL-23p19/Epstein-Barr virus-induced 3 (Ebi3)] induces differentiation/expansion of neutrophils in lupus-prone mice [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 186(2):144-156.
- [13] 杨传刚, 王冬. 免疫细胞参与类风湿关节炎发病的研究进展[J]. *国际老年医学杂志*, 2020, 41(1):62-64.
- (收稿日期:2023-02-20 修回日期:2023-10-11)
-
- (上接第 3664 页)
- [14] NEGASH M, TSEGAYE A, MEDHIN A. Diagnostic predictive value of platelet indices for discriminating hypo productive versus immune thrombocytopenia purpura in patients attending a tertiary care teaching hospital in Addis Ababa, Ethiopia [J]. *BMC Hematol*, 2016, 16(1):18.
- [15] KHAN M I, ULLAH I. Diagnostic importance of mean platelet volume, platelet distribution width and platelet large cell ratio as screening tool in immune thrombocytopenia[J]. *Porto Biomed J*, 2020, 5(6):e904.
- [16] MCDONNELL A, BRIDE K L, LIM D, et al. Utility of the immature platelet fraction in pediatric immune thrombocytopenia: Differentiating from bone marrow failure and predicting bleeding risk[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(2):e26812.
- [17] PEREIRA K N, DE CARVALHO J A M, PANIZ C, et al. Diagnostic characteristics of immature platelet fraction for the assessment of immune thrombocytopenia [J]. *Thromb Res*, 2021, 202:125-127.
- [18] CYBULSKA A, MEINTKER L, RINGWALD J, et al. Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure[J]. *Br J Haematol*, 2017, 177(4):612-619.
- [19] GRACE R, LAMBERT M. An update on pediatric immune thrombocytopenia (ITP): Differentiating primary ITP, IPD, and PID[J]. *Blood*, 2022, 140(6):542-555.
- (收稿日期:2023-02-03 修回日期:2023-08-28)