

川崎病心血管并发症的研究进展

马唯唯, 赵德安

(新乡医学院第一附属医院儿科, 河南 卫辉 453100)

【摘要】川崎病(KD)是一种病因不明的儿童全身性血管炎,冠状动脉病变是其最受关注的并发症,如不及时诊断,可能导致长期心脏损伤和成人心脏病。KD还可以出现其他几种心血管并发症,由于尚未得到儿科医师的充分认识,往往容易被忽视。本文就KD冠状动脉病变和非冠状动脉心血管并发症的研究进展进行综述,为KD的临床治疗提供参考。

【关键词】川崎病;冠状动脉病变;非冠状动脉病变;危险因素

【中图分类号】R725.4 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.11851/j.issn.1673-1557.2024.03.020

小儿皮肤黏膜淋巴结综合征是以全身性血管炎为主要病理改变的急性发热性出疹性疾病。该病最早由日本川崎富作医师在1967年报道,故又称川崎病(Kawasaki disease, KD)。KD主要累及中小型动脉,冠状动脉病变为最严重的并发症,决定KD的远期预后。即使随访期间冠状动脉直径恢复正常,其病理生理、内皮细胞功能仍处于异常状态,甚至导致病情进一步恶化。近年来研究发现, KD其他心脏相关并发症可能比冠状动脉受累更常见^[1]。这些并发症因临床表现隐匿,其发病率和预后尚未得到儿科医师的充分认识。本文就KD冠状动脉病变和非冠状动脉心血管并发症的研究进展进行综述,为KD的临床治疗提供参考。

1 冠状动脉病变

KD最初被认为是一种良性自限性疾病,在尸检证实KD会引起冠状动脉损伤后, KD相关冠状动脉并发症已经成为临床近50年关注的重点。KD冠状动脉异常的组织学特征表现为炎症细胞浸润、血管内皮细胞水肿、动脉内膜局灶性破坏,特别是中膜的弹力纤维和肌层断裂,从而导致血栓和冠状动脉瘤(coronary artery aneurysm, CAA)形成。KD还可持续诱导血管重塑,如管腔内肌成纤维细胞增生和肌内膜增厚,导致冠状动脉过早钙化,并伴有狭窄甚至闭塞,继发血栓形成、动脉瘤或其他血管破裂。据报道,未经治疗的KD患者15%~25%会发生冠状动脉病变,并可导致冠状动脉狭窄、缺血性心脏病、心肌梗死甚至死亡,成为儿童获得性心脏病的主要病因^[2]。在发病10 d内予以静脉注射人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)可将冠状动脉病变的发生率降至5%~7%,然而高达1/4的患者对IVIG产生耐药,其发生冠状动脉病变的风险更高^[3]。早期预测冠状动脉病变风险及

IVIG耐药的危险因素,在标准治疗基础上强化治疗,可能对预防冠状动脉病变的发生或进展有益。

1.1 冠状动脉病变的危险因素 KD引起冠状动脉病变的危险因素包括患者的基本临床特征和实验室检查。有研究显示,年龄<6个月、男性、不完全性KD、KD复发、发热持续时间>6 d、发病4 d内应用IVIG治疗、发病10 d内未接受IVIG治疗以及初始IVIG治疗耐药均与冠状动脉病变的风险增加密切相关^[4]。另有研究表明,年龄<8个月、发病4~6 d中性粒细胞百分比和血小板明显升高是发生CAA的独立危险因素;发病第5 d血红蛋白降低与KD发病后1年内持续CAA密切相关^[5]。近年来研究证实,氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、IgM和IgA升高也是KD儿童冠状动脉病变不良预后的危险因素^[6]。有研究发现,不完全性KD患儿的年龄越小,CAA的发生率越高;而在不同年龄组完全性KD患儿中,CAA的发生率却无明显差异^[7]。血小板计数与CAA的相关性报道不一致,有研究显示血小板升高与CAA相关,但也有学者认为血小板减少也是CAA的预测因素,尤其对于严重KD患者,血小板计数可明显下降^[8]。

1.2 IVIG耐药的危险因素 初始IVIG治疗耐药与冠状动脉并发症的风险增加相关,早期识别IVIG耐药风险的患者有助于临床决策。Li等^[9]研究显示,总胆红素、中性粒细胞、脑钠肽、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶和C-反应蛋白、血沉水平较高,以及血钠和白蛋白、血红蛋白水平较低可预测初始IVIG治疗耐药,在症状出现4 d内给予IVIG治疗也是其危险因素之一。我国华东地区某研究显示,IVIG耐药的预测因素包括低血红蛋白、白蛋白,高中性粒细胞百分比、C-反应蛋白、血清碱性磷酸酶,以及冠状动脉损伤和完全性KD,高血小板计数和高血钠可能是IVIG耐药的高危因素,

基金项目:湖北陈孝平科技发展基金会2020年度免疫性疾病研究枸杞黄专项基金(CXPJJH12000003-202029)

通信作者:赵德安, deanzh718@126.com

使用这些因素构建的列线图鉴别 IVIG 耐药的敏感性为 74%, 特异性为 64%, 值得借鉴^[10]。对存在冠状动脉病变及 IVIG 耐药危险因素的 KD 患者, 建议在标准治疗基础上加以辅助治疗, 可能对降低 CAA 的发生率及改善长期预后有益。

1.3 CAA 预后 急性期后 CAA 的恢复情况一直是临床关注的重点, CAA 通常出现在 KD 发病后的第 2 周, 发热缓解后血管可能会持续扩张, 在 30 d 左右达到峰值, 其形成和直径取决于急性期冠状动脉壁结构的破坏程度。Tsuda 等^[11] 研究显示, KD 1 年后冠状动脉直径的变化取决于发病后 100 d 内冠状动脉的最大直径, 恢复正常的中位数天数约为 140 d。冠状动脉直径越小, 恢复时间越短, 越易恢复正常。大多数冠状动脉直径 < 6 mm 或 $Z < 9.5$ 的患者在 6 个月内直径恢复正常, 而冠状动脉直径较大者 1 年后直径可能会进行性增加, 冠状动脉狭窄的发生率高。Tsuda 等^[12] 研究还显示, KD 后 2 个月二维超声心动图下冠状动脉最大直径和 Z 值可以预测晚期冠状动脉直径的变化。KD 后 2 个月, 冠状动脉最大直径 ≥ 6.0 mm 或 $Z \geq 7.5$ 者, 冠状动脉扩张在青少年期持续存在; 冠状动脉最大直径 < 6.0 mm 或 $Z < 7.5$ 者, 冠状动脉直径在晚期处于正常范围; 冠状动脉最大直径 < 3.0 mm 或 $Z < 2.5$ 者, 冠状动脉正常发育。一项对 KD 患者的长期随访研究显示, 巨大 CAA 的儿童 1 年、5 年和 10 年的干预率分别为 93.8%、78.7% 和 52.2%, 81.0% 的小型 CAA、50.0% 的中型 CAA 回归到正常尺寸, 10.0% 的 KD 后 CAA 儿童发生主要心脏不良事件^[13]。

必须注意的是, 冠状动脉直径恢复正常并不代表动脉壁受累程度的改善, 受累动脉可出现内膜功能障碍、异常内膜增厚, 将来可能会造成重大心脏不良事件。有研究发现, 未受动脉瘤影响的冠状动脉壁具有与退行性病变节段中类似的异常血管功能, 而在急性期正常的冠状动脉分支后期会出现内膜增厚和中膜破裂, 以致发展为各种心血管疾病^[14]。Tsuda 等^[15] 研究表明, 即使儿童期冠状动脉病变消退且血管成像正常的 KD 患者也可能在几十年后发生心血管疾病。一项研究发现, 在所有因疑似心肌缺血而行血管造影检查的年轻人 (≤ 40 岁) 中, 6.7% 的病变与之前的 KD 一致^[16]。鉴于上述 KD 引起的中长期心血管病变演变特点, 在面对年轻人的冠状动脉瘤时, 应考虑可能是由儿童时期的 KD 进展而来。因此, 对于 KD 并发 CAA 患者, 尤其是巨大 CAA 者, 应进行长期甚至终身随访, 建议每 3~5 年随访 1 次, 评估冠状动脉情况。

2 非冠状动脉心血管并发症

以往 KD 心血管并发症的研究主要集中在冠状动脉病变上, 其实 KD 还可以出现其他心血管并发

症^[17]。Fabi 等^[18] 发现心脏非冠状动脉异常显著增加了冠状动脉病变发生的风险。2017 年美国心脏协会强调了除 CAA 以外的心血管并发症的重要性, 如心肌炎、川崎病休克综合征 (Kawasaki disease shock syndrom, KDSS)、心包炎、心内膜功能障碍^[19]。这些并发症也可归因于 KD 的全身炎症, 其发病率、表现和预后尚未得到儿科医师的充分认识。

2.1 心肌炎 2010 年 Dahdah^[20] 提出即使未出现冠状动脉瘤, 心肌炎在 KD 中也几乎普遍存在。后续研究也证明, 无论冠状动脉状态如何, 从组织学角度看 KD 相关的心肌炎比冠状动脉病变更为常见^[21]。KD 相关的心肌炎由心肌间质组织的急性或亚急性炎症引起, 通常集中在冠状动脉周围, 病理改变以心肌细胞肥大、变性、间质水肿和炎性细胞浸润为特征, 常在发病第 10 d 达到高峰, 第 20 d 后逐渐消退, 在此阶段心肌小动脉也有炎症^[21]。间质炎症是由于炎性细胞从血管中溢出引起, 应用 IVIG 后心肌功能快速恢复, 很少会发生退行性病变而导致心肌病。KD 心肌炎急性期多为亚临床状态, 仅有轻微的临床、心电图或超声心动图征象, 如与发热不呈比例的心动过速、心前区高动力、奔马律; 轻度 ST 段抬高、PR 间期延长等; 短暂的心室收缩功能下降、射血分数降低^[22,1]。一些心肌炎症的生物标志物如 γ -谷氨酰转氨酶和丙氨酸转氨酶在 KD 心肌炎患者中升高, 但缺乏特异性^[23]。血清肌钙蛋白和肌酸激酶在 KD 急性期均有可能升高, 前者在检测心肌炎、心肌损伤方面更有优势, 但其水平与 KD 患者的心肌功能及 CAA 无相关性^[1]。有研究发现, 起病时 NT-proBNP 升高的 KD 患者有亚临床心肌受累, 其水平与左室射血分数、左心室质量指数、收缩和舒张功能呈负相关^[6]。可溶性致癌抑制因子 2 是白细胞介素-1 受体家族的成员, 反映了心血管应激和纤维化, 它在 KD 急性期升高, 且水平与心肌舒张功能受损相关^[19]。Hu 等^[24] 利用二维斑点追踪成像研究发现, KD 急性期整体左心室周向和纵向应变率下降, 心室运动功能异常、左心室收缩功能下降。大多数 KD 心肌炎患者治疗后炎症消退、心肌功能逐渐恢复, 但心内膜下心肌可能损伤, 数年后随访再行心肌活检时发现仍有炎性细胞浸润、心肌纤维化^[25]。心肌纤维化可能是部分 KD 患者急性期发生更严重心肌炎的晚期后遗症, 并可能与成人多种情况下心源性猝死、心律失常发生风险增加有关。

2.2 KDSS 1975 年 Kato 等^[26] 首次报道, 2009 年 Kanegaye 等^[27] 正式将这类血流动力学不稳定的 KD 定义为 KDSS, 即 KD 并发与年龄相关的收缩压下降 (比基线水平下降 $\geq 20\%$) 或血流动力学异常的一组临床症候群。其发病可能与心肌功能障碍、分布性休克和多器官病变有关^[20]。KDSS 在亚洲人群中不常见, 我国的发病率为 1%~3%, 日本的发病率为

1.1%, 低于欧洲和美国报告的5%~7%^[28]。该病通常见于年龄较大儿童, 男性患儿多见, 常见临床表现除反复高热外, 主要为多器官病变, 如胃肠道症状、无菌性脑膜炎、肺炎、胸腔积液、急性肾功能衰竭、心血管受累、休克等, 入院时常被误诊为中毒性休克综合征或感染性休克而延误治疗^[28,20]。实验室数据显示 KDSS 患者炎症标志物明显升高, 而血小板、白蛋白、血红蛋白、血钠水平降低可能是心脏病和休克的危险因素^[1,28]。在 KDSS 患者中还发现肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 血清水平升高^[29], 这些生物标志物是否可用于 KDSS 的早期诊断仍有待进一步验证。KDSS 患者炎症反应较严重, 易对 IVIG 耐药, 通常需要联合糖皮质激素治疗, 有助于下调炎症介质并减少毛细血管渗漏^[30]。还应积极开展抗休克治疗, 对于存在其他器官功能障碍的儿童, 可采用相应的替代治疗。

2.3 心包受累 心包受累一般在 KD 急性期出现, 临床表现较轻微, 没有临床意义。Garrido-García 等^[17]发现 15% 的患者有心包受累, 心肌受累者仅占 9.9%。多数 KD 患者第 1 次超声检查就可发现心包积液, 均为暂时性, 平均消失时间在 9 d 左右^[31]。心包积液一般在 KD 急性期发生, 患儿出现反复高热、明显呼吸窘迫、心音低钝, 这可能与动脉瘤破裂有关, 年龄小 (<6 个月) 及合并巨大冠状动脉瘤可能是心包积液的高危因素^[32]。Sharma 等^[33]抽取 2 例心包填塞患儿的心包积液进行检验, 发现心包积液呈炎性渗出, 以淋巴细胞为主, 且伴有其他浆液性渗出; 心包积液培养没有任何微生物生长, 对广谱抗菌药物无反应。这表明心包填塞可能与多发性无菌性浆膜炎有关, 炎症越严重, 积液量越多。轻度心包炎经足量 IVIG 及阿司匹林治疗后均可缓解, 严重心包填塞需要紧急行心包开窗术^[31]。

2.4 瓣膜病变 Liu 等^[34]报道在非冠状动脉心脏异常疾病中, 瓣膜反流最常见, 占 71.3%; McCrindle 等^[35]发现 30% 的 KD 患者出现瓣膜反流; 而 Garrido-García 等^[17]发现 8.5% 的 KD 患者出现瓣膜反流。不同研究瓣膜反流发病率存在一定差异, 可能与 KD 的评估时间及评估方法不同有关。急性期瓣膜反流被认为是急性高细胞因子血症导致的心肌炎所致, 而持续瓣膜异常可能是因冠状动脉缺血引起瓣膜功能障碍或乳头肌功能障碍所致。二尖瓣反流 (mitral regurgitation, MR) 是急性期最常见的瓣膜病变, 其他瓣膜反流也有少量报道, 但暂无 KD 引起瓣膜狭窄的报道。MR 绝大多数程度较轻, 其严重程度与 KD 发病时的年龄显著相关, 年龄越小, MR 程度越严重。有研究发现, 积极治疗后随着炎症的减轻, 1 年后 MR 均明显改善^[36]。KD 患者还会突发二尖瓣腱索断裂 (ruptured mitral chordae tendineae, RMCT), 在急性期和恢复期均有可能发生, 可导致严重的 MR。Tsuda 等^[37]发现多数

RMCT 患者在 KD 发病第 3 周可检测到心脏杂音, 此时 RMCT 最严重, 部分患者可出现复发性发热, 甚至出现心力衰竭或心源性休克。RMCT 的发生与否可能取决于 KD 发病时的年龄, RMCT 主要发生在 6 个月以下婴儿, 2 岁以上 KD 患者未发现相关报道, 也未发现发病 4 个月以上急性 KD 患者并发 RMCT 的报道^[36-37]。RMCT 通常需要采用二尖瓣成形术或二尖瓣置换术治疗, 手术适应证主要取决于心力衰竭程度。

3 小结与展望

冠状动脉病变是 KD 最严重的并发症, 决定着 KD 的远期预后。儿科医师需熟知发生冠状动脉病变及 IVIG 耐药的危险因素, 对有危险因素的 KD 患者在标准治疗基础上加以辅助治疗, 可能会减少 CAA 的发生并阻断其进展。冠状动脉直径和 Z 值越小, 冠状动脉病变恢复越快, 但冠状动脉直径恢复正常并不代表功能恢复正常, 部分患者在中青年时期冠状动脉再次出现病变, 并可能造成重大心脏不良事件。建议对冠状动脉病变患者, 尤其是巨大 CAA 患者进行长期随访, 定期监测冠状动脉情况。非冠状动脉心脏并发症可能比冠状动脉病变更常见, 且会显著增加 CAA 的发生风险。因此, 重视 CAA 并发症的早期识别和适当治疗至关重要。

参考文献:

- [1] PILANIA R K, JINDAL A K, BHATTARAI D, et al. Cardiovascular involvement in Kawasaki disease is much more than mere coronary arteritis [J]. *Front Pediatr*, 2020(8): 526969.
- [2] NAKAMURA Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1): 16-19.
- [3] FUKAZAWA R, KOBAYASHI J, AYUSAWA M M U, et al. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease [J]. *Circ J*, 2020, 84(8): 1348-1407.
- [4] MASUDA H, AE R, KOSHIMIZU T A, et al. Epidemiology and risk factors for giant coronary artery aneurysms identified after acute Kawasaki disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2021, 42(4): 969-977.
- [5] HAIYAN G, JIANMING L, SUQIAN T, et al. Blood routine risk factors for coronary artery aneurysm in infants younger than 8 months with Kawasaki disease [J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 29.
- [6] DESJARDINS L, DIONNE A, MELOCHE-DUMAS L, et al. Echocardiographic parameters during and beyond onset of Kawasaki disease correlate with onset serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) [J]. *Pediatr Cardiol*, 2020, 41(5): 947-954.
- [7] MOSSBERG M, MOHAMMAD A J, KAHN F, et al. High risk of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(4): 1910-1914.
- [8] CHANTASIRIWAN N, SILVILAIRAT S, MAKONKAWKE-YOON K,

- et al. Predictors of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in patients with Kawasaki disease [J]. *Paediatr Int Child Health*, 2018, 38(3): 209-212.
- [9] LI X, CHEN Y, TANG Y J, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children; a meta-analysis of 4442 cases [J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(8): 1279-1292.
- [10] HUANG H B, JIANG J Q, SHI X S, et al. Nomogram to predict risk of resistance to intravenous immunoglobulin in children hospitalized with Kawasaki disease in eastern China [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 442-453.
- [11] TSUDA E, HASHIMOTO S. Time course of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease [J]. *J Pediatr*, 2021(230): 133-139.
- [12] TSUDA E, HASHIMOTO S. Changes in coronary aneurysm diameters after acute Kawasaki disease from infancy to adolescence [J]. *Pediatr Cardiol*, 2021, 42(8): 1749-1756.
- [13] SANTIMAHAKULLERT K, VIJARNORN C, WONGSWADIWAT Y, et al. A retrospective cohort study of major adverse cardiac events in children affected by Kawasaki disease with coronary artery aneurysms in Thailand [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0263060.
- [14] WANG H Y, TONG M H, MU J J, et al. Assessment of myocardial function by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with Kawasaki disease; a mid-term follow-up study [J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(6): 500-508.
- [15] TSUDA E, YONEDA S C, ASAUMI Y, et al. Cardiac events inpatients in their forties with Kawasaki disease and regression of coronary artery aneurysms [J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(12): 1821-1825.
- [16] RIZK S R, EL SAID G, DANIELS L B, et al. Acute myocardial ischemia in adults secondary to missed Kawasaki disease in childhood [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(4): 423-427.
- [17] GARRIDO-GARCÍA L M, PEÑA-JUÁREZ R A, YAMAZAKI-NAKASHIMADA M A. Cardiac manifestations in the acute phase of Kawasaki disease in a third level children's hospital in Mexico city [J]. *Arch Cardiol Mex*, 2018, 88(5): 441-446.
- [18] FABI M, ANDREOZZI L, FRABRONI I, et al. Non-coronary cardiac events, younger age, and IVIG unresponsiveness increase the risk for coronary aneurysms in Italian children with Kawasaki disease [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(4): 1507-1514.
- [19] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease; a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135(17): e927-e999.
- [20] DAHDAH N. Not just coronary arteritis, Kawasaki disease is a myocarditis, too [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(14): 1507.
- [21] DIONNE A, DAHDAH N. Myocarditis and Kawasaki disease [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1): 45-49.
- [22] DE ROSA G, ANDREOZZI L, PIASTRA M, et al. Acute myocarditis as a revealing clue of complete Kawasaki disease [J]. *Reumatismo*, 2018, 70(2): 115-116.
- [23] SATO Y Z, MOLKARA D P, DANIELS L B, et al. Cardiovascular biomarkers in acute Kawasaki disease [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 164(1): 58-63.
- [24] HU J L, ZHENG Q J, REN W D. Evaluation of left ventricular myocardial stratified strain in patients with Kawasaki disease using two-dimensional speckle tracking imaging [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022(9): 899945.
- [25] YONESAKA S S, TAKAHASHI T, ETO S, et al. Biopsy-proven myocardial sequelae in Kawasaki disease with giant coronary aneurysms [J]. *Cardiol Young*, 2010, 20(6): 602-609.
- [26] KATO H, KOIKE S, YAMAMOTO M, et al. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome [J]. *J Pediatr*, 1975, 86(6): 892-898.
- [27] KANEGAYE J T, WILDER M S, MOLKARA D, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome [J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): e783-e789.
- [28] GAMEZ-GONZALEZ L B, MORIBE-QUINTERO I, CISNEROS-CASTOLO M, et al. Kawasaki disease shock syndrome; Unique and severe subtype of Kawasaki disease [J]. *Paediatr Int*, 2018, 60(9): 781-790.
- [29] LI Y D, ZHENG Q, ZOU L X, et al. Kawasaki disease shock syndrome; clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019, 17(1): 1.
- [30] ZHENG Z M, HUANG Y Z, WANG Z Y, et al. Clinical features in children with Kawasaki disease shock syndrome; a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021(8): 736352.
- [31] LEGA J C, BOZIO A, CIMAZ R, et al. Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease [J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(2): 97-102.
- [32] VERGARA A, MONDA E, MAUTONE C, et al. Rare case of Kawasaki disease with cardiac tamponade and giant coronary artery aneurysms [J]. *Cardiol Young*, 2021, 31(5): 865-866.
- [33] SHARMA D, IQBAL F, NARAYAN DEV C, et al. Clinical profile, treatment and outcome of Kawasaki disease: A single-center experience from a tertiary care referral center of Assam, north-east India [J]. *Int J Rheum Dis*, 2021, 24(3): 391-396.
- [34] LIU F F, LIU H H, QIU Z, et al. Clinical observation of noncoronary cardiac abnormalities in Chinese children with Kawasaki disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(4): e13210.
- [35] MCCRINDLE B W, CIFRA B. The role of echocardiography in Kawasaki disease [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1): 50-55.
- [36] TSUDA E, YASHIRO M, NAKAMURA Y. Cardiac valvular lesions due to Kawasaki disease; a Japanese nationwide survey [J]. *J Pediatr*, 2020(218): 78-84.
- [37] TSUDA E, NEGISHI J, MIIKE H, et al. Ruptured mitral valves chordae tendineae around a convalescent infant with acute Kawasaki disease [J]. *Cardiol Young*, 2019, 29(1): 30-35.

(收稿日期:2023-05-19)