

川崎病冠状动脉病变研究进展

雷丹, 吴晓云

重庆医科大学附属儿童医院心内科; 儿童发育疾病研究教育部重点实验室; 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心; 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地; 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2021年12月24日; 录用日期: 2022年1月14日; 发布日期: 2022年1月26日

摘要

川崎病(KD)是一种主要发生于儿童的全身性炎症性疾病。其常见的并发症是冠状动脉损害。文章总结了KD冠状动脉病变的机制、危险因素以及治疗进展, 以期为该疾病的诊断、治疗等提供临床参考。

关键词

川崎病, 冠状动脉病变, 治疗

Progress of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease

Dan Lei, Xiaoyun Wu

Cardiovascular Medicine Department; Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; National Clinical Research Center for Child Health and Disorders; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Dec. 24th, 2021; accepted: Jan. 14th, 2022; published: Jan. 26th, 2022

Abstract

Kawasaki disease (KD) is a systemic inflammatory disease that occurs mainly in children. Its common complication is coronary artery damage. This article summarizes the mechanism, risk factors, and treatment progress of coronary artery disease in KD in order to provide a clinical reference for the diagnosis and treatment.

Keywords

Kawasaki Disease, Coronary Artery Lesions, Treatment

Copyright © 2022 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. 引言

川崎病(Kawasaki disease, KD), 又名皮肤黏膜淋巴结综合征, 病理表现主要是全身中小血管炎。其最早是由 1967 年川崎先生提出[1], 主要发生在 5 岁以下儿童, 以亚洲地区为著[2]。川崎病作为血管炎的一种, 好发于中小动脉, 其最常见的并发症是冠状动脉病变(coronary artery lesions, CAL), 包括有冠状动脉扩张、冠状动脉瘤(Coronary artery aneurysm, CAA)及冠状动脉血栓形成(Coronary artery thrombosis, CAT)[3]、冠状动脉狭窄(Coronary artery stenosis)和闭塞等。本文将对川崎病并冠状动脉损害的机制、危险因素以及治疗方面进行综述。

2. 发病机制

关于川崎病的报道也有多半个世纪, 但是目前关于发病机制仍不清楚。流行病学研究[3]提示, 有遗传易感因素的患儿暴露于环境诱因或感染诱因的情况下, 更有可能发生 KD。目前国内外关于川崎病相关的基因则多集中于如 *ITPKC*、*TGF- β* 、*CASP3*、*FCGR2A*、*KCNN2*、*NMNAT2* 等基因[4] [5] [6] [7] [8]。据报道各种微生物和诱因与 KD 有关, 但他们发生因果关系尚待证实。近期报道最多的便是 COVID-2019 感染后出现的儿童多系统炎症综合征(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C), 提示病毒感染与 KD 相关[9] [10]。而关于细菌感染, 国外相关报道提示耶尔森氏菌相关感染的儿童出现 KD 症状[11]。最近对 KD 的研究[12] [13]显示内皮损伤和由此产生的凝血酶生成, 以及急性期 B 细胞活化。在 KD 患者中发现了几种抗内皮细胞自身抗体(AECAs)。首先, 针对入侵微生物产生的多克隆抗体会表现出对内皮细胞成分的交叉反应性, 并在亲和力成熟过程中变得占优势。AECAs 与内皮细胞结合会引起内皮活化或损伤, 促炎性细胞因子释放, 从而培育促炎性细胞因子激活白细胞导致的高凝状态。这反过来又会导致冠状动脉病变, 并进展为全血管炎和造成血管壁损伤, 导致动脉瘤。动脉瘤则会引起血流再循环等改变, 进而激活血小板以及内皮细胞释放的 VWF 进一步导致动脉血栓形成。AECAs 与内皮细胞结合启动的自身免疫相关血栓形成可能在 KD 某些亚型的发病机制中起主要作用。对这一现象的分析连同最近发展的免疫血栓形成概念揭示了 KD 的潜在致病机制[12]。

3. 危险因素

近些年关于 KD 合并 CAL 患儿危险因素的研究主要包括有: 年龄、病程中 IVIG 使用时间、IVIG 无反应型、外周血白细胞计数、血小板计数以及红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)等[3] [14]。IVIG 治疗 KD 的疗效有目共睹, 指南建议应在病程 10 天以内使用 IVIG, 最好是病程七天以内给药[3] [15]。有研究[16]示如超过 10 d, 则 CAL 发生的风险增加。RDW 经常作为血液系统相关疾病的诊断指标之一, 但近些年国内外发现, 其与心血管系统疾病也存在一定的相关性。Li [17]等人对 226 例 KD 合并 CAL 临床资料回顾, 发现 RDW 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是预测 CAL 的独立危险因素。Fabi [18]

等学者对 372 例 KD 儿童进行多中心回顾性和前瞻性研究, 结果表明有年龄、IVIG 无反应型以及存在非冠脉性心脏表现为 CAA 的独立危险因素。除外上述提及指标, 有些因素如血清 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、男性等也作为 CAL 的危险因素[19], 因此, 在临床工作中, 我们应提高对上述指标的重视程度。

4. 川崎病 CAL 风险分级

关于 CAL 的判断, 主要依据便是冠状动脉内径的绝对值。近些年, 经体表面积校正的 Z 值更广泛的应用于判断 CAL 的严重程度。而最近指南[20]根据冠状动脉病变情况及结合是否有存在心肌缺血情况, 川崎病 CAL 风险分级如下(表 1)。

Table 1. Risk classification of coronary artery lesions in Kawasaki disease

表 1. 川崎病冠状动脉病变的风险分级

风险级别	分级标准
I	任何时期冠状动脉均未受累(Z 值 < 2)
II	急性期冠状动脉有轻度扩张, 在病程 30 d 内恢复正常
III	病程 30d 后仍有冠状动脉单个小至中型冠状动脉瘤
IIIa	小型冠状动脉瘤(Z 值 2.5~<5)
IIIb	中型冠状动脉瘤(Z 值 5~<10, 且内径绝对值 < 8 mm)
IV	巨大冠状动脉瘤(Z 值 ≥ 10, 或内径绝对值 ≥ 8 mm), 或 1 支冠状动脉内有多个动脉瘤, 未达到 V 级
V	冠状动脉瘤伴冠状动脉狭窄
Va	不伴心肌缺血
Vb	伴心肌缺血

5. 根据上述疾病发生机制及冠状动脉病变分级, 目前关于川崎病合并冠脉病变的治疗概括如下

5.1. 抗血小板治疗

5.1.1. 阿司匹林

关于川崎病的治疗, 所有的病人最初都应该接受阿司匹林的治疗[3]。其是一种非甾体类抗炎药, 通过抑制环氧酶(COX)发挥其药理作用, 但其药理作用与剂量相关, 中-高剂量主要是抗炎治疗(包括 80 mg/Kg 主要在美国地区, 而欧洲和日本以及我国以 30~50 mg/Kg/d 为主), 而热退后 48 小时改用低剂量(3~5 mg/Kg/d)时主要发挥抗血小板治疗。在既往随机对照试验中, 关于阿司匹林在急性期使用, 但不能降低冠状动脉的损害率。关于阿司匹林的使用时间, 大部分取决于冠状动脉有无损害, 在无 CAA 形成的 KD 中, 抗血小板治疗使用约 6~8 周; 而在有 CAA 形成的 KD 中, 抗血小板治疗应持续至冠状动脉病变消退[21]。近期研究[22]示, 高剂量的阿司匹林与川崎病 CAA 发生率降低无关, 同时, 治疗耐药率相似。高剂量和低剂量阿司匹林预防 CAAs 的差异不大, 但高剂量阿司匹林可能比低剂量阿司匹林引起更多的不良反应。对于阿司匹林的使用, 可以在急性期以抗血小板剂量开始使用, 但关于低剂量与中高剂量的疗效, 需要更多的临床试验来比较。需要记住的是, 应避免同时使用布洛芬或其他非甾体类抗炎药, 干扰阿司匹林的抗血小板作用[23]。

5.1.2. 氯吡格雷

氯吡格雷通过选择性抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板膜受体 P2Y₁₂ 结合, 发挥抗血小板的作用。但是关于氯吡格雷在婴儿及儿童中的使用, 临床数据依旧不足。指南推荐在不同年龄段使用的不同剂量。在<24 个月的患儿中, 推荐较低使用剂量(0.2 mg/kg/d); 而年长患儿需要使用较高剂量(高达 1 mg/Kg/d) [3] [20]。同样, 在不耐受阿司匹林或者耐药、水痘和流感患儿中, 氯吡格雷也可作为一种有效的替代治疗[24]。

5.1.3. 双嘧达莫

双嘧达莫作为磷酸二酯酶抑制剂, 具有抗血小板及扩血管的作用。目前我国指南推荐剂量为 2~5 mg/kg/d, 分 3 次服用。因其可出现“窃血现象”, 对于严重冠状动脉病变的患儿, 可引起心绞痛, 临床上主要用于阿司匹林的替代治疗。

5.2. 抗凝治疗

抗凝剂适用于巨大冠状动脉瘤、冠状动脉血栓形成或有急性心肌缺血患儿的治疗。最常见的抗凝药物包括有华法林和低分子肝素。

5.2.1. 华法林

华法林作为长期抗凝治疗中使用最广泛的药物, 我国指南推荐剂量为 0.05~0.12 mg/Kg/d, 每天一次, 使用期间需调整国际标准化比值(INR)至 1.5~2.5。剂量调整期间需定期监测 INR, 至少每周监测 INR, 稳定后可每 1~2 个月监测 INR [20]。华法林主要干扰维生素 K 依赖性的凝血因子(II、VII、IX、X)的羧化, 使其无法活化, 从而达到抗凝。因此, 某些富含维生素 K 的食物可能会影响华法林的疗效, 而其他食物如(如葡萄柚汁)则会通过细胞色素 P450 途径与华法林的代谢产生相互作用[25]。

5.2.2. 低分子肝素钙

低分子肝素钙(LWMH)具有起效快且抗炎的作用, 主要用于住院患儿。而对于定期评估 INR 比较麻烦的婴儿 KD, 可考虑使用 LWMH, 因为其作为皮下注射而非静脉注射, 监测要求的强度略低, 而且可以在治疗窗内更快达到监测水平。但其长期治疗相关的对骨质健康和与注射相关的不良反应仍需引起重视。

5.2.3. 其他抗凝药

关于其他种类的抗凝药物, 如口服抗凝剂利伐沙班、依度沙班、达比加群(即直接凝血酶抑制剂和直接 Xa 因子抑制药物)早已经被引入成人相关血栓栓塞的预防治疗中[26]。因为其具有轻微食物和药物相互作用, 而且不需要常规实验室评估, 使其更具有优势[27]。但是关于儿童的研究尚未有相关报道。

5.3. 他汀类药物

近些年, 关于他汀类药物在川崎病中的研究也有不少报道。既往在 KD 小鼠模型中, 他汀类药物已被证实可抑制 CAAs 形成的几种重要的机制[28]。众所周知, 他汀类药物应用最成熟的疾病便是关于心血管疾病, 如动脉粥样硬化、高血压等疾病, 其作为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂, 最主要的药理作用便是抑制胆固醇的合成。同时, 其调节血脂水平、抗炎作用、以及改善远期冠脉病变等作用, 使得其对川崎病冠状动脉病变有一定的治疗作用。但是对于儿童来说, 无明确的数据进行用药指导。关于其应用于儿童的安全性近些年也有相关报道。Elizabeth [29]等学者对 KD 后 CAAs 的 20 名患者进行 5 mg 或者 10 mg 的阿托伐他汀治疗, 治疗中位时间 2.5 年(0.8~6.5), 仅 1 例患者报道轻微不良反应(关节疼痛)。huang [30]等人对 11 名 KD 合并 CAA 患儿进行短期他汀类药物使用, 3 月后随访血脂及

炎症指标, 发现短期内使用辛伐他汀可以改善患儿慢性血管炎症和内皮功能障碍, 对肝脏和肌肉组织无不良影响。Tremoult [31]等学者对 34 例超声心动图提示 CAA 的川崎病急性期患儿进行了关于阿托伐他汀(0.125~0.75 mg/Kg/天)的 I/IIa 期试验, 经过 6 周的治疗时间, 患儿耐受性好且未发生归因于研究药物的严重不良事件, 首次证明了阿托伐他汀在急性 KD 儿童中安全性。由此可见, 关于他汀类药物虽在川崎病患儿治疗效果及安全性较好, 但仍需进一步研究证实。

5.4. 溶栓治疗

对于 KD 发生急性冠状动脉阻塞的患儿, 指南推荐可在 12 h 内尽早进行溶栓治疗[20]。除了作为首选的组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)药物, 还可使用尿激酶、链激酶[20] [32]。在溶栓过程中及完成后, 应通过超声心动图成像重新评估冠状动脉血栓形成的相关情况。但相较于成人来说, 儿童溶栓治疗方面的经验很有限。

5.5. 手术治疗

针对手术治疗 CALs 包括内科介入治疗以及外科手术[33]。其中, 内科手术治疗主要是经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI), 如冠脉内血栓抽吸术、冠脉内溶栓手术(ICT)以及经皮冠脉内球囊成形术(PTCBA)等[34] [35]。冠脉内血栓抽吸术[20]主要用于 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者在症状出现的 12 h 内。ICT 是指直接将溶栓药物通过导管注入冠状动脉溶栓的技术, 主要用于静脉溶栓无效、提示急性心肌梗死的患儿, 国内尚未见相关报道。同样也可通过经皮腔内冠状血管成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)进行介入治疗, 1 位确诊川崎病 10 余年合并有巨大冠状动脉瘤、冠状动脉血栓形成的患儿, 经过 PTCA 及雷帕霉素洗脱支架植入术后, 随访 3 月后, 未出现任何临床症状[36]。

而外科手术治疗冠脉病变主要包括有冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass surgery, CABG)、冠状动脉外科成形术以及心脏移植等[20]。国内指南推荐 CABG 适用于: 冠状动脉狭窄 > 75% (尤其是 90%), 同时存在心肌缺血。关于儿童 CABG 桥血管的选择, 目前以胸廓内动脉(ITA)为首选[37]。关于 CABG 的 Meta 分析中, 选择的 1191 例因 KD 接受的 CABG 的患者中, 在胸廓内动脉(ITA)、隐静脉(SV)和其他动脉(胃网膜动脉和桡动脉)的植入物通畅性比较中, 证明了 ITA 有着长期最佳通畅率[38]。据日本学者报道[39], 对 3 例 KD 患者在无体外循环的情况下, 成功进行了机器人辅助微创直接冠状动脉移植术(MIDCAB), 所有患者均在 14 天内恢复日常生活, 此为机器人辅助 MIDCAB 治疗 KD 的首例病例报道。国内关于冠脉外科成形术治疗也有相关报道[40], 对 4 例儿童及 1 例成人行冠状动脉瘤切除术以及冠脉成形术, 术后无死亡病例, 随访 2~18 月后, 未出现冠状动脉瘤复发或症状重现。国内首例关于心脏移植治疗 KD 报道于 2019 年[41], 术后随访心脏超声提示左心室射血分数 75%, 患儿恢复良好。

5.6. 基于冠状动脉病变风险分级的治疗及随访

根据上述冠状动脉病变风险分级(表 1)、药物及手术等治疗, 我国指南推荐对于冠脉病变风险 I 级患者, 应用 1 种抗血小板药物至病程 2~3 个月, 而风险 II 级应用至 3 个月, 对于 IIIa 级则应用 1 种抗血小板药物至少持续至动脉瘤消退, 而 IIIb 患儿则需加用另外一种抗血小板药物; 对于 IV 及 Va 级患儿指南推荐小剂量阿司匹林联合抗凝药, 可考虑给予 β 受体阻滞剂, 而 Vb 级患儿使用阿司匹林联合抗凝药, β 受体阻滞剂及其他心肌保护药物的同时, 需根据治疗指征行手术治疗, PCI 或 CABG 及冠状动脉成形术。

对于川崎病合并 CAL 的患儿, 必须长期接受心电图及心脏彩超的定期评价。对于 CAA 患儿, 需警惕血栓形成、狭窄及阻塞的风险, 故指南建议定期行诱导性心肌缺血监测, 必要时行冠状动脉造影。

6. 预后

KD 合并冠状动脉病变的患儿年龄越小, 其遗留心脏后遗症的概率就越高, KD 合并冠状动脉病变患者远期可出现心肌梗塞, 甚至猝死等表现。熊祎[42]等人对 101 例川崎病合并巨大冠脉瘤患儿进行随访, 随访时间 4.5 (2.7, 4.5) 年, 最长 19 年, 13 例发生心肌梗死, 6 例死亡。可见, 川崎病合并冠状动脉病变的患儿心血管事件发生率和病死率明显高于其他川崎病患儿, 严重影响患儿预后及长期生存质量。

7. 小结

综上所述, 关于 KD 合并冠状动脉损害的危险因素有很多, 包括年龄、IVIG 使用时间等, 在临床工作中, 临床医生需重视上述指标。而关于其治疗方面, 抗血小板治疗是最基础的治疗, 根据冠状动脉病变情况不同, 选择相应的药物治疗方法, 而对于 KD 合并冠状动脉瘤伴冠状动脉狭窄及心肌缺血, 在药物治疗的基础上, 则需根据治疗指征行手术治疗。规范合理使用抗凝以及溶栓、手术等方法, 对川崎病合并冠状动脉病变患儿预后具有重要意义。

参考文献

- [1] Kawasaki, T. (1967) Acute Febrile Mucocutaneous Syndrome with Lymphoid Involvement with Specific Desquamation of the Fingers and Toes in Children. *Arerugi*, **16**, 178-222. (In Japanese)
- [2] Rowley, A.H. and Shulman, S.T. (2018) The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Frontiers in Pediatrics*, **6**, Article No. 374. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00374>
- [3] McCrindle, B.W., Rowley, A.H., Newburger, J.W., et al. (2017) Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*, **135**, e927-e999.
- [4] Onouchi, Y., Gunji, T., Burns, J.C., et al. (2008) ITPKC Functional Polymorphism Associated with Kawasaki Disease Susceptibility and Formation of Coronary Artery Aneurysms. *Nature Genetics*, **40**, 35-42. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.59>
- [5] Onouchi, Y., Ozaki, K., Buns, J.C., et al. (2010) Common Variants in CASP3 Confer Susceptibility to Kawasaki Disease. *Human Molecular Genetics*, **19**, 2898-2906. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq176>
- [6] Chang, C.J., Kuo, H.C., Chang, J.S., et al. (2013) Replication and Meta-Analysis of GWAS Identified Susceptibility Loci in Kawasaki Disease Confirm the Importance of B Lymphoid Tyrosine Kinase (BLK) in Disease Susceptibility. *PLoS ONE*, **8**, e72037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072037>
- [7] Khor, C.C., Davila, S., Breunis, W.B., et al. (2011) Genome-Wide Association Study Identifies FCGR2A as a Susceptibility Locus for Kawasaki Disease. *Nature Genetics*, **43**, 1241-1246. <https://doi.org/10.1038/ng.981>
- [8] Kim, J.J., Yun, S.W., Yu, J.J., et al. (2017) A Genome-Wide Association Analysis Identifies NMNAT2 and HCP5 as Susceptibility Loci for Kawasaki Disease. *Journal of Human Genetics*, **62**, 1023-1029. <https://doi.org/10.1038/jhg.2017.87>
- [9] Akca, U.K., Kesici, S., Ozsurekci, Y., et al. (2020) Kawasaki-Like Disease in Children with COVID-19. *Rheumatology International*, **40**, 2105-2115. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04701-6>
- [10] Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., et al. (2020) Kawasaki-Like Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the Covid-19 Pandemic in Paris, France: Prospective Observational Study. *BMJ*, **369**, m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>
- [11] Feeney, C.C., Ajagbe, O.A. and Suryadevara, M. (2021) *Yersinia enterocolitica* Infection Presenting as Incomplete Kawasaki Disease: 2 Cases and a Review of the Literature. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, **10**, 217-219. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa016>
- [12] Sakurai, Y. (2019) Autoimmune Aspects of Kawasaki Disease. *The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, **29**, 251-261. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0300>
- [13] Hara, T., Yamamura, K. and Sakai, Y. (2021) The Up-to-Date Pathophysiology of Kawasaki Disease. *Clinical & Translational Immunology*, **10**, e1284. <https://doi.org/10.1002/cti2.1284>
- [14] Ming, L., Cao, H.L., Li, Q., et al. (2021) Red Blood Cell Distribution Width as a Predictive Marker for Coronary Artery Lesions in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology*, **42**, 1496-1503. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02633-x>

- [15] Marchesi, A., Rigante, D., Cimaz, R., *et al.* (2021) Revised Recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the General Management of Kawasaki Disease. *Italian Journal of Pediatrics*, **47**, 16. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-00962-4>
- [16] 刘飞, 吴克义. 杭州市2014-2018年川崎病患儿流行病学调查及并发冠状动脉损害危险因素分析[J]. 中国公共卫生管理, 2020, 36(5): 631-635.
- [17] Li, J., Li, D.E., Hu, M., *et al.* (2021) Red Blood Cell Distribution Width and Tumor Necrosis Factor- α for the Early Prediction of Coronary Artery Lesion in Kawasaki Disease: A Retrospective Study. *European Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04252-3>
- [18] Fabi, M., Andreozzi, L., Frabboni, I., *et al.* (2021) Non-Coronary Cardiac Events, Younger Age, and IVIG Unresponsiveness Increase the Risk for Coronary Aneurysms in Italian Children with Kawasaki Disease. *Clinical Rheumatology*, **40**, 1507-1514. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05331-w>
- [19] 刘庚英, 汪顺雨, 杜忠东. N 末端脑钠肽前体和脑钠肽对川崎病的诊断及并发冠状动脉损伤的早期预测价值[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(4): 87-91.
- [20] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版) [J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 718-724.
- [21] Zheng, X., Yue, P., Liu, L., *et al.* (2019) Efficacy between Low and High Dose Aspirin for the Initial Treatment of Kawasaki Disease: Current Evidence Based on a Meta-Analysis. *PLoS ONE*, **14**, e0217274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217274>
- [22] Jia, X., Du, X., Bie, S., *et al.* (2020) What Dose of Aspirin Should Be Used in the Initial Treatment of Kawasaki Disease? A Meta-Analysis. *Rheumatology (Oxford)*, **59**, 1826-1833. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa050>
- [23] Catella-Lawson, F., Reilly, M.P., Kapoor, S.C., *et al.* (2001) Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 1809-1817. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003199>
- [24] Gentilomo, C., Huang, Y.S. and Raffini, L. (2011) Significant Increase in Clopidogrel Use across U.S. Children's Hospitals. *Pediatric Cardiology*, **32**, 167-175. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9836-0>
- [25] Manlhiot, C., Newburger, J.W., Low, T., *et al.* (2020) Low-Molecular-Weight Heparin vs Warfarin for Thromboprophylaxis in Children with Coronary Artery Aneurysms after Kawasaki Disease: A Pragmatic Registry Trial. *Canadian Journal of Cardiology*, **36**, 1598-1607. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.016>
- [26] How, C.H. (2015) Novel Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation. *Singapore Medical Journal*, **56**, 657-658. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015184>
- [27] Mekaj, Y.H., Mekaj, A.Y., Duci, S.B., *et al.* (2015) New Oral Anticoagulants: Their Advantages and Disadvantages Compared with Vitamin K Antagonists in the Prevention and Treatment of Patients with Thromboembolic Events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **11**, 967-977. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S84210>
- [28] Blankier, S., McCrindle, B.W., Ito, S., *et al.* (2011) The Role of Atorvastatin in Regulating the Immune Response Leading to Vascular Damage in a Model of Kawasaki Disease. *Clinical & Experimental Immunology*, **164**, 193-201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04331.x>
- [29] Niedra, E., Chahal, N., Manlhiot, C., *et al.* (2014) Atorvastatin Safety in Kawasaki Disease Patients with Coronary Artery Aneurysms. *Pediatric Cardiology*, **35**, 89-92. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0746-9>
- [30] Huang, S.M., Weng, K.P., Chang, J.S., *et al.* (2008) Effects of Statin Therapy in Children Complicated with Coronary Arterial Abnormality Late after Kawasaki Disease: A Pilot Study. *Circulation Journal*, **72**, 1583-1587. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-0121>
- [31] Tremoulet, A.H., Jain, S., Jone, P.N., *et al.* (2019) Phase I/IIa Trial of Atorvastatin in Patients with Acute Kawasaki Disease with Coronary Artery Aneurysm. *The Journal of Pediatrics*, **215**, 107-117.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.064>
- [32] 石琳, 林瑶, 邓燕俊, 等. 川崎病抗凝治疗的指征及应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(8): 588-591.
- [33] 崔青, 沈捷. 川崎病冠状动脉病变的手术治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2021, 36(10): 789-793.
- [34] Harada, M., Akimoto, K., Ogawa, S., *et al.* (2013) National Japanese Survey of Thrombolytic Therapy Selection for Coronary Aneurysm: Intracoronary Thrombolysis or Intravenous Coronary Thrombolysis in Patients with Kawasaki Disease. *Pediatrics International*, **55**, 690-695. <https://doi.org/10.1111/ped.12187>
- [35] Jeong, D.S., Han, W., Lee, Y.T., *et al.* (2018) Coronary Artery Bypass Grafting with Arterial Grafts in Patients with Kawasaki Disease Affecting the Coronary Artery: A Korean Single-Center Study. *Journal of Korean Medical Science*, **33**, e267. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e267>
- [36] 项云, 程自平, 程景林, 等. 雷帕霉素洗脱支架植入治疗川崎病冠状动脉完全闭塞性病变一例[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(2): 145-147.

- [37] Komarov, R., Ismailbaev, A., Chragyan, V., *et al.* (2020) State-of-the-Art Pediatric Coronary Artery Bypass Surgery: A Literature Review. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, **35**, 539-548.
<https://doi.org/10.21470/1678-9741-2019-0366>
- [38] Salsano, A., Liao, J., Miette, A., *et al.* (2021) Surgical Myocardial Revascularization Outcomes in Kawasaki Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Medicine (Warsaw, Poland)*, **16**, 375-386.
<https://doi.org/10.1515/med-2021-0242>
- [39] Matsumoto, Y., Fukushima, S., Shimahara, Y., *et al.* (2020) Robotic Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass for Kawasaki Disease. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **68**, 1037-1039.
<https://doi.org/10.1007/s11748-019-01215-2>
- [40] 孙国成, 易定华, 郑奇军, 等. 川崎病巨大冠状动脉瘤的外科治疗(附 5 例报告) [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(7): 871-872.
- [41] 郭青, 刘洁, 蔡杰, 等. 川崎病巨大冠状动脉瘤心脏移植一例[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(3): 224-226.
- [42] 熊祎, 张永兰, 杜忠东. 川崎病合并巨大冠状动脉瘤 101 例中长期随访[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(2): 101-106.