

·述评·

儿童食管狭窄的病因及诊治进展

陈 功 郑 珊

【摘要】 食管狭窄相关疾病包括:先天性食管狭窄、食管闭锁术后狭窄、胃食管反流伴发狭窄、食管化学烧伤引发狭窄、嗜酸性食管炎、放化疗后食管狭窄等。目前我国难治性食管狭窄多为食管化学烧伤后狭窄。食管连续扩张是治疗此类疾病的首选方法,疗效不佳时可配合使用激素、丝裂霉素等药物。食管替代术是该类疾病的最后防线。食管狭窄相关疾病诊治水平还需要多中心联合才能不断提高。

【关键词】 食管狭窄/病因学;食管狭窄/诊断;食管狭窄/外科学;儿童

【中图分类号】 R726.1 R571⁺.1

Etiology, diagnosis and treatment of pediatric esophageal strictures. Chen Gong, Zheng Shan. Department of Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai, 201102, China. Corresponding author: Zheng Shan, Email: szheng@shmu.edu.cn

【Abstract】 Esophageal stricture-related diseases include congenital esophageal stricture, stenosis after esophageal anastomosis, gastroesophageal reflux, corrosive esophageal injuries, eosinophilic esophagitis and esophageal stricture after radiotherapy. At present, most refractory strictures in China are caused by corrosive esophageal injuries. Continuous dilatation is an effective treatment. When curative effect is poor, it may be combined with steroid and mitomycin. Esophageal replacement is the last resort. For improving the diagnostic and therapeutic levels of esophageal stenosis-related diseases, multi-center researches are required.

【Key words】 Esophageal Stenosis/ET; Esophageal Stenosis/DI; Esophageal Stenosis/SU; Child

食管的先天结构异常、蠕动障碍、压力失调、黏膜免疫状态改变以及手术,均可导致黏膜细胞及肌层纤维细胞的异常再生,引发食管狭窄;而食管狭窄、食管功能障碍与胃食管反流常相互转化,互为因果,致使患儿反复就诊,病程迁延。儿童食管狭窄相关疾病多,病因复杂,治疗尚有较多争议,现就其病因和诊治进展阐述如下。

一、儿童食管狭窄的病因

儿童食管狭窄是病因复杂的一类疾病,包括先天性和后天性两类。先天性食管狭窄常在添加辅食后开始发病,临床分为:肌层肥厚狭窄(53.8%)、气管源性残余(30.0%)、膜蹼(16.2%)3种类型。肌层肥厚狭窄多发生于食管中下1/3处,膜蹼常发生在食管上中1/3处,气管源性残余常见于食管下1/3处,以距离胃食管连接处上方1 cm左右最为常见,因此很多患儿可经腹完成手术。先天性食管狭窄可同时合并食管闭锁、食管裂孔疝、气管软化、食管重复畸形等疾病^[1]。

有作者报道食管闭锁术后32%~59%的患儿会发生食管狭窄^[2-4]。术后吻合口瘢痕狭窄、合并先天性食管狭窄以及继发于胃食管反流的狭窄是其原因。长段型食管闭锁、术后吻合口瘘的患儿是食管瘢痕狭窄的高发人群,需要重点随访。

食管化学性烧伤,在3岁以下儿童多见,其发生率约为5/100 000~518/100 000,其中10%~75%的患儿会发生食管狭窄^[5]。部分国家和地区由于立法禁售NaOH等强碱的原因,导致严重化学烧伤比例开始降低,我国尚无儿童食管化学性烧伤的流行病学相关数据。造成食管化学性烧伤的主要化学物质包括

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.06.001

基金项目:国家自然科学基金(编号:81873545;81700450)

作者单位:复旦大学附属儿科医院普外科(上海市,201102)

通信作者:郑珊,Email:szheng@shmu.edu.cn

pH > 11.5 的强碱、pH < 2 的强酸、纽扣电池和各种氧化剂等。酸性物质烧灼食管可形成蛋白质凝固焦痂,使损伤局限;碱性物质烧灼伤一方面破坏蛋白质、脂肪及相关细胞结构,致深部组织液化坏死;另一方面在局部微血管中形成血栓,减少组织灌注;伴发炎症、感染时病情可进一步加重。纽扣电池(镍镉电池)可在食管局部形成电流环路,组织表面发生强烈水解,产生大量 OH^- ,引发食管碱性损伤。这种损伤最早可发生在电池接触 15 min 以内^[6]。食管化学性烧灼伤以碱烧伤所致狭窄最为棘手,也是食管替代术的常见原因。

食管下段括约肌暂时性或永久性松弛可导致胃食管反流,其中约 15% 的患儿可发生狭窄。国内儿童单纯胃食管反流进行手术的报道很少,这可能与多导联腔内阻抗及 pH 监测(multichannel intraluminal impedance-pH monitoring, MII/pHM)等诊断方法未能普及有关。Barrett 食管是胃食管反流相关的癌前病变,以食管下段异常柱状上皮化生为特点,在过去 30 余年文献中仅报道了儿童病例 130 例^[7]。该病胃镜下黏膜色泽改变常不典型,确诊依靠内镜食管下端多点活检,其发病率容易被低估。

贲门失弛缓可能是由于食管远端神经节细胞丢失,抑制性和兴奋性神经递质出现失衡导致。食管缺乏蠕动、静息压力增高、食管下端括约肌缺乏容受性松弛是其重要特征,表现为进行性吞咽困难和反酸^[8]。由于该病上消化道造影的表现与先天性食管狭窄等疾病常相互混淆,部分患儿需在胃镜检查后才能确诊。

淋巴瘤、神经母细胞瘤等患儿在放疗过程中,当食管处于放射线区域,30 Gy 或更高的总剂量放射线可导致严重的食管炎,部分患儿 1~10 年后出现食管狭窄^[9]。放线菌素 D 和阿霉素等化疗药物能抑制 DNA 修复,增加放疗的食管损伤反应。

嗜酸性粒细胞性食管炎(eosinophilic esophagitis, EoE)是一种免疫相关疾病。患儿常对牛奶、大豆、坚果等食物过敏,食管黏膜嗜酸性粒细胞浸润,局部嗜酸性粒细胞与 Th2 型免疫细胞产生细胞因子破坏食管黏膜,引发食管运动障碍和纤维化,部分患儿后期会出现食管狭窄。质子泵抑制剂治疗常用来区分该病与反流引发的狭窄。除此以外,大疱表皮松解症、真菌感染以及部分口服药物也可导致食管狭窄。

二、食管狭窄严重程度的评估方法

食管狭窄与吞咽困难是很易混淆的一组名词。吞咽困难的机制其实非常复杂,涉及到口腔、咽部及食管多个部位的协调,食管狭窄仅是造成吞咽困难的原因之一。单纯吞咽困难的临床症状不能诊断为食管狭窄,而且食管狭窄的程度在疾病初期与吞咽困难的严重程度也无直接对应关系。

那么如何相对准确地判断食管狭窄程度?目前常用的方法是以自身近、远端食管做为参照,如:Said 等用食管狭窄指数来评估食管狭窄的程度,食管狭窄指数(stricture index, SI) = $(D - d)/D$,其中 D 为狭窄远端食管直径, d 为狭窄处食管直径^[10]。Sun 等^[11]考虑到后前位与侧位 X 线片食管直径会有所不同,采用食管吻合狭窄指数(esophageal anastomotic stricture index, EASI)来评估食管狭窄的程度。EASI = (侧位狭窄段直径/ D + 后前位狭窄段直径/ D)/2, D 是食管上段或者下段健康的食管直径。理论上狭窄参数明显异常同时有临床症状的患儿才需治疗,但实际工作中由于缺乏不同年龄的标准值,治疗上仍有不少困惑。

至于具体的食管检测方法,碘水造影可提供狭窄长度及部位的初步判断;内镜能大致观察食管黏膜病变并做活检;高分辨食管测压技术和食管 24 h 阻抗试验近年来发展较快。高分辨食管测压技术(high resolution esophageal manometry, HRM)采用 36 个相隔 1 cm 传感器,可同时测量咽、食管和胃的压力,并直接读取胃食管连接部位的压力值;新型测量导管柔软,测试时间短,易被患儿接受;该技术还可用于贲门失弛缓的分型和预后判断,以及食管闭锁术后食管蠕动障碍等功能性疾病的诊断。多导联腔内阻抗及 pH 监测,不仅能判断 pH < 4 的强酸反流,对 $4 < \text{pH} < 7$ 的弱酸反流以及 pH > 7 的碱性反流也可做出分析。多导联腔内阻抗及 pH 监测的缺陷在于其检测费用昂贵、耗时,部分小年龄患儿难以配合,且缺乏不同年龄的正常值,因此在儿童中的使用受到一定限制。

此外,钡标记的硫酸钡可吸附于炎症受损的食管黏膜,可对腐蚀性食管损伤的严重程度做出判断;食管 pH 胶囊测定将胶囊固定于食管黏膜,无需长期插管,患儿接受度得到提高,已在部分中心实施开展。

三、食管狭窄的干预时机和方法

(一)食管狭窄干预的时机

食管化学性烧伤后 12~48 h 内进行胃镜检查,才能获得相对准确的损伤分级。烧灼伤后,食管发生水肿、炎症,通常在损伤后 7~15 d 食管壁最为脆弱,因此内镜下治疗多在伤后 3 周左右才开始。

食管闭锁术后狭窄何时开始扩张也颇具争议。多数医疗中心在吻合术后5~7 d进行初次食管造影;有部分学者主张术后2~3周常规行食管扩张,但欧洲内镜学会及欧洲儿童胃肠肝病与营养学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESGE/ESPGHAN)研究认为,早期扩张与有临床症状后再进行扩张,两者效果上并无本质差别,因此推荐在出现吞咽困难等临床症状后再行食管扩张,这样可减少扩张的次数^[12,13]。

(二)食管狭窄治疗的方法

1. 食管狭窄的药物治疗:类固醇可抑制基质蛋白基因转录,减少胶原合成,减轻纤维化和慢性瘢痕形成,常用的类固醇包括:曲安奈德、倍他米松、地塞米松和甲基强的松龙等。Gandhi等^[14]报道5例食管闭锁患儿局部注射类固醇联合食管扩张取得长期缓解,但局部注射存在食管穿孔、壁内感染、纵隔感染等并发症发生的风险。相对而言,静脉或口服甲基强的松龙更为安全。《新英格兰杂志》曾发表一篇文章认为:烧伤后24 h内口服激素虽不能降低狭窄发生率,但可减少代食管手术的比例^[15]。目前,越来越多的医疗中心将静脉使用短效激素作为扩张的一种辅助手段。

丝裂霉素(mitomycin, MMC)是一种较强的成纤维细胞生长抑制剂,成纤维细胞活性减弱可减少胶原合成及瘢痕形成。Rosseneu等^[16]对食管狭窄反复扩张难以改善的患儿局部使用丝裂霉素使得62.5%的患儿脱离了长期扩张的困境,因此ESGE/ESPGHAN已将丝裂霉素列为潜在有效的治疗手段之一。临床上多采取外鞘管保护下局部喷洒或用棉片浸润局部敷贴,少数医疗中心采取局部多点注射的方法,多数食管狭窄患儿经过1~2次治疗后可出现好转。然而,丝裂霉素本身是化疗药物,对正常的食管黏膜有潜在致癌风险;且丝裂霉素使用频率、总剂量等目前尚无统一标准。此外,5-氟尿嘧啶、吡非尼酮等全身性抗纤维化药物治疗食管瘢痕狭窄也有个案报道。

2. 食管狭窄连续扩张:食管连续扩张是该类疾病最实用、最有效的方法。球囊扩张主要依靠径向力,相对作用力比较温和;X线透视辅助可使扩张过程直视化;直径可调的球囊可实现逐级扩张。探条扩张则不仅有径向力还有向前的剪切力,扩张者会有一定的“手感”。通常认为两者疗效和安全性相差不大。大多数专家认为扩张间隔以2周较为合适。儿童扩张目标直径多以“拇指原则”为标准,即扩张最终直径达到患儿拇指粗细即可,但每次扩张不宜超过3个直径型号,过于激进会导致瘢痕强烈增生^[17]。ESGE/ESPGHAN将难治性食管狭窄定义为经过最多5次、每次间隔时间不超过4周的扩张,患儿仍不能按相应年龄进食。曾经达到食管喂养要求但维持时间不到4周的患儿则被认为复发。也有学者利用造影显示的狭窄指数,将5次扩张后SI值>10%定义为难治性狭窄,将SI<10%但患儿有症状复发或SI>50%定为复发^[10]。多数患儿第1年内可达到扩张要求,然而部分严重食管狭窄患儿食管直径需6个月至3年的扩张才能达到相对稳定。目前认为碱性食管烧灼伤、狭窄长度超过5 cm、食管中、下2/3狭窄以及患儿年龄>8岁是扩张失败的危险因素^[18]。

3. 食管狭窄的手术治疗:对于较短的难治性狭窄(长度<3 cm),可切除狭窄食管;而食管下端2~3 cm左右狭窄可经腹手术,同时行抗反流术。虽然Nissen手术抗反流效果最佳,但折叠部通过困难可能随之而来,所以仅为预防反流可行部分胃底折叠术。

患儿经过1年的多次扩张后,症状仍频繁复发,且闭塞或接近闭塞的食管长度>3 cm者,需考虑食管替代手术^[19]。理想的食管替代器官应满足存活时间长、反流轻、有蠕动、不影响心肺功能等条件。遗憾的是目前几种自体移植植物都达不到如此“完美”。

部分胃管代食管术保留了胃食管交界处及下端食管,胃管血供较丰富,技术相对容易掌握,因此近年来发展很快。Collis术沿His角平行胃长轴切开,是早期用于弥补食管裂孔疝腹段食管不足的一种术式,通常可延长下段食管2.5~3 cm;Schärli术从小弯侧切开胃体,保留了胃左动脉侧枝和胃网膜血管的血供,可修整出最长达6 cm的胃管^[18];当然还有沿胃大弯从胃窦部向胃底部切开翻转制成的胃管以及将整个胃体裁剪的管状胃。胃代食管术的缺点如下:①由于胃食管连接处上移,胃食管反流、Barrett食管发生比例显著增加;②除胃直接上拉的代食管手术,其他术式均会有一个以上的吻合口,因此存在吻合口漏的风险;③胃体逐渐膨胀可压迫肺部引起相应呼吸系统疾患;④胃储存功能丧失还可引发倾倒综合征、贫血、营养不良等^[20]。

经胸骨后路径结肠代食管术是另一种较常见的手术方式,无损伤血管夹可协助判断结肠血供。结肠代食管术的缺点在于结肠缺乏蠕动,食物多靠重力作用进入胃;结肠将来可发生严重的扩张迂曲,后期扩张非常困难;吻合口狭窄和漏的风险也较高^[20]。

空肠有蠕动,不易扩张,对胃食管反流有抵抗能力,因此部分学者认为空肠是食管最理想的替代器官^[20]。遗憾的是,目前选择这一术式的医疗单位并不多,究其原因在于:空肠缺乏长直的血管弓,为保证血供,大多需要与胸廓内动脉等沿途血管做显微吻合,以确保空肠血供,因此增加了手术难度。国内近几年来有医疗中心已开始小儿空肠代食管手术的尝试。

食管替代术后,原有食管是否保留也存在争议。多数学者认为,保留原食管可出现慢性炎症、Barrett食管、黏液囊肿和脓胸;食管化学烧灼伤等患儿,残留食管有恶变风险,其比例高达1.8%~16%,所以有条件者需尽量切除原食管^[21]。而部分食管炎症或化学烧灼伤患儿,食管周围粘连、瘢痕严重,切除风险极高,需权衡利弊后再作取舍。

四、新技术与展望

近几年来,稀土磁体已开始用于儿科临床实践。该技术需先行胃造瘘术,通过磁铁个数调控磁力,保持两端轻度吸引即可,磁体7d左右会逐渐汇合,但是磁力过大易导致副损伤。至于狭窄段多长的患儿适用该技术,目前尚无共识。内镜用针刀等可对狭窄环行放射状切开,但切开深度需达到肌层才能确保有效。术后配合使用支架可降低食管狭窄复发的几率。需要指出的是:对于长段型食管狭窄甚至闭塞的患儿,强行切开可能加剧瘢痕增生,导致食管穿孔和严重的纵膈感染。

食管支架能较长时间保持径向压力,降低食管狭窄复发的风险,用于治疗难治性食管中段狭窄。常用支架包括:自膨胀金属覆膜支架、自膨胀塑料支架、可降解生物支架3类。支架释放时,两端要超过狭窄段2cm,婴幼儿可用胆道或气道支架替代。即便是覆膜支架,两端肉芽也会向内生长,因此1~2个月后可需移除支架。临床工作中我们发现分段支架有多个固定部位,移位风险可明显降低。支架植入也存在一定并发症,如:食管化学性烧灼伤患儿使用直径较大支架可引发食管局部坏死;压迫主动脉弓可引发大出血;部分食管支架移位可引发窒息。因此术中、术后需仔细观察支架位置,严密监测患儿病情进展^[22]。

关于引发食管狭窄的一组疾病,由于其病例散发,各个医疗中心均难以短期累积大量病例,研究工作难以得出让人信服的结论。只有确立临床问题,制定初步共识,多中心联合收集病例,然后就诊断标准、扩张流程等关键问题深入研究,才能逐步建立适合我国发病情况的食管狭窄相关疾病的诊治规范。

参考文献

- 1 Trappey AF 3rd, Hirose S, Trappey AR, et al. Esophageal duplication and congenital esophageal stenosis [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2017, 26(2): 78-86. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.02.003.
- 2 Tambucci R, Angelino G, De Angelis P, et al. Anastomotic strictures after esophageal atresia repair: incidence, investigations, and management, including treatment of refractory and recurrent strictures [J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 120.
- 3 Shah R, Varjavandi V, Krishnan U. Predictive factors for complications in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula [J]. *Dis Esophagus*, 2015, 28(3): 216-223.
- 4 Allin B, Knight M, Johnson P, et al. Outcomes at one-year post anastomosis from a national cohort of infants with oesophageal atresia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e106149.
- 5 Othman N, Kendrick D. Epidemiology of burn injuries in the East Mediterranean Region: a systematic review [J]. *BMC Public Health*, 2010, 10(83): 1-10. DOI: 10.1186/1471-2458-10-83.
- 6 Tanaka J, Yamashita M, Yashamita M, et al. Esophageal electrochemical burns due to button type Lithium batteries in dogs [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1998, 40(4): 193-196.
- 7 Raicevic M, Saxena AK. Barrett's esophagus in children: what is the evidence? [J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(4): 330-334. DOI: 10.1007/s12519-018-0170-6.
- 8 Islam S. Achalasia [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2017, 26(2): 116-120.
- 9 Mahboubi S, Silber JH. Radiation-induced esophageal strictures in children with cancer [J]. *Eur Radiol*, 1997, 7(1): 119-122. DOI: 10.1007/s003300050123.

- 10 Said M, Mekki M, Golli M, et al. Balloon dilatation of anastomotic strictures secondary to surgical repair of oesophageal atresia[J]. Br J Radiol, 2003, 76(91): 26-31. DOI:10.1259/bjr/64412147.
- 11 Sun LY, Laberge JM, Yousef Y, et al. The esophageal anastomotic stricture index (EASI) for the management of esophageal atresia[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(1): 107-110. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.008.
- 12 陶俊峰, 黄金狮, 陶强, 等. 胸腔镜技术治疗先天性食管闭锁术后食管狭窄的相关因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2014, 13(5): 377-380. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.05.003.
Tao JF, Huang JS, Tao Q, et al. An analysis of risk factors in anastomotic stricture after thoracoscopic repair of congenital esophageal atresia[J]. Clin J Ped Sur, 2014, 13(5): 377-380. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.05.003.
- 13 沈淳. 先天性食管闭锁围术期常见诊治问题的现状和进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2014, 13(5): 369-371. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.05.001.
Shen C. Current status and recent advances of common perioperative diagnostic and therapeutic problems of congenital esophageal atresia[J]. Clin J Ped Sur, 2014, 13(5): 369-371. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2014.05.001.
- 14 Gandhi RP, Cooper A, Barlow BA. Successful management of esophageal strictures without resection or replacement[J]. J Pediatr Surg, 1989, 24(8): 749-750.
- 15 Yokota K, Uchida H, Tanano A, et al. Steroid pulse therapy prevents restenosis following balloon dilatation for esophageal stricture[J]. Pediatr Surg Int, 2016, 32(9): 875-879. DOI:10.1007/s00383-016-3939-5.
- 16 Sweed AS, Fawaz SA, Ezzat WF, et al. A prospective controlled study to assess the use of mitomycin C in improving the results of esophageal dilatation in post corrosive esophageal stricture in children[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015, 79(1): 23-25. DOI:10.1016/j.ijporl.2014.10.024.
- 17 Tam PK, Sprigg A, Cudmore RE, et al. Endoscopy-guided balloon dilatation of esophageal strictures and anastomotic strictures after esophageal replacement in children[J]. J Pediatr Surg, 1991, 26(9): 1101-1103.
- 18 Arnold M, Numanoglu A. Caustic ingestion in children-A review[J]. Semin Pediatr Surg, 2017, 26(2): 95-104. DOI:10.1053/j.sempedsurg.2017.02.002.
- 19 Baskin D, Urganci N, Abbasoglu L, et al. A standardised protocol for the acute management of corrosive ingestion in children[J]. Pediatr Surg Int, 2004, 20(11-12): 824-828. DOI:10.1007/s00383-004-1294-4.
- 20 Gallo G, Zwaveling S, Groen H, et al. Long-gap esophageal atresia: a meta-analysis of jejunal interposition, colon interposition, and gastric pull-up[J]. Eur J Pediatr Surg, 2012, 22(6): 420-425. DOI:10.1055/s-0032-1331459.
- 21 Von Allmen D, Wijnen RM. Bridging the gap in the repair of Long-Gap esophageal atresia: still questions on diagnostics and treatment[J]. Eur J Pediatr Surg, 2015, 25(4): 312-317. DOI:10.1055/s-0035-1562926.
- 22 Lo A, Baird R, De Angelis P, et al. Arterioesophageal fistula after stenting for esophageal atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 56(5): e30-e31. DOI:10.1097/MPG.0b013e31824ffd7f.

(收稿日期:2019-05-23)

本文引用格式:陈功, 郑珊. 儿童食管狭窄的病因及诊治进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(6): 437-441. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.06.001.

Citing this article as: Chen G, Zheng S. Etiology, diagnosis and treatment of pediatric esophageal strictures[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(6): 437-441. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.06.001.