



食管闭锁的病因研究及临床关注热点

汪健

苏州大学附属儿童医院新生儿外科, 苏州 215025

Email: wj196312@vip.163.com

【摘要】 食管闭锁(esophageal atresia, EA)是最常见的先天性食管异常。本文总结了近年来关于EA的病因研究和临床关注热点,提出应重视EA的产前预测和早期诊断,这对于改善EA患儿的预后非常重要;强调EA患儿长期胃肠道与呼吸道并发症及合并症管理的重要性;指出临床应加强EA的解剖学与胚胎学研究,从而更好理解EA的病因及治疗方法。

【关键词】 食管闭锁; 外科手术; 手术后并发症; 预后

基金项目: 国家自然科学基金(82272215)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303037-002

Etiology and clinical research hotspots of esophageal atresia

Wang Jian

Department of Pediatric Surgery, Affiliated Children's Hospital, Soochow University, Suzhou 215025, China

Email: wj196312@vip.163.com

【Abstract】 Esophageal atresia (EA) is the most common congenital esophageal anomaly. Summarizing the latest researches on its etiology and clinical hotspots, this review stressed the importance of its prenatal prediction and early diagnosis for better outcomes. Clinicians should pay greater attention to long-term managements of gastrointestinal and respiratory complications and comorbidities. And the anatomy and embryology of EA should be further elucidated.

【Key words】 Esophageal Atresia; Surgical Procedures, Operative; Postoperative Complications

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82272215)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303037-002

食管闭锁(esophageal atresia, EA)是最常见的先天性食管异常。70%~90%的EA患儿同时存在气管食管瘘(tracheoesophageal fistula, TEF),全球EA的总体患病率为每10万名分娩婴儿中2.4例^[1]。随着手术技术和术前、术后护理的改进,出生时患有EA的婴儿其预后有了明显的改善。事实上,EA患儿的存活率与其他合并畸形有关,目前越来越多的EA患儿得以存活并长大成人,关注患儿长期并发症的管理以及生命质量应引起临床医师足够的重视。

一、EA的病因学研究进展

尽管EA的发病率相对较高,但其病因目前尚不完全清楚。约10%的患儿存在遗传综合征,包括单基因突变、结构性染色体异常和拷贝数变异^[2]。值得注意的是,超过50%的EA患儿至少伴随一种其他先天畸形^[3]。目前较为普遍的观点是,EA可能系胚胎发育过程中多种因素相互作用所致,包括基因突变、表观遗传和环境暴露。

随着现代生物学和生物医学技术的发展,关于气管和食管正常胚胎发生的分子、细胞和形态学过程的认识取得了重大进展。在对于气管-食管畸形的研究中,通过基因敲除模型,可以确定哪些转录因子和信号途径对正常的气管-食管畸形分离较为重要,以及在疾病发生过程中它们是否受到影响,从而为EA的治疗和预防提供了新的思路和方法。然而,尽管存在一些基因突变会导致与人类某些疾病相似的表型,但这些突变更常导致的结果是气管发育不全,甚至胚胎死亡。因此,虽然这些研究结果为EA发病的潜在机制和途径提供了线索,但其分子靶点还有待确定。

对于不同发育时间点的单细胞进行基因组学分析,可以帮助研究人员验证和扩展先前涉及的信号通路。诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells,iPSCs)暴露在从动物发育模型中鉴定出的分子途径成分中,包括视黄酸、头蛋白、骨形态发生蛋白和 Wnt 信号蛋白,可使人类食管和气道上皮类器官发展^[3]。通过使用类器官,研究人员可以在细胞水平上研究新确定的分子靶点,而这些分子靶点可能与某些疾病有关,因而可以用来了解 EA 患儿与非 EA 患儿呼吸道和食管上皮细胞的行为与分子机制。

现有类器官模型的主要不足之处在于缺乏在气管-食管发育中起关键作用的间充质细胞。2020 年, Han 等^[4]利用单细胞信号通路的分析方法,成功从内脏中胚层衍生出食管和气管间质,这一发现对于理解类器官模型和器官发育过程中间充质细胞的作用具有重要意义,也为进一步研究和开发这些模型提供了新的思路和方法。使用前肠类器官的上皮和间充质组合可以创建一种新的发育模型,用于研究气管和食管的发育。研究人员使用来自 EA/气管食管瘘患儿和健康个体的 iPSCs 和前肠类器官系统,发现在 EA/气管食管瘘患儿来源的细胞中,Sox2(SRY-box containinggen 2)的表达出现了短暂性失调,而 Nkx2.1(NK2 homebox 1)的表达也出现了异常,表明 EA/气管食管瘘患儿的异常前肠分化与这些转录因子的失调可能存在关联^[5-6]。

2021 年有两项研究报告了从干细胞中合成小鼠胚胎的结果,该两项研究使用小鼠的干细胞,在体外合成了类似小鼠胚胎发育的结构,且达到了 8.5 日龄的发育阶段^[7-8]。虽然效率低下,但这项技术为研究食管和气管的发育提供了新视角,有助于了解气管-食管发育和 EA 发病机制的潜在过程。

二、EA 的产前诊断

尽管目前超声技术不断进步,但 EA/气管食管瘘在产前仍然容易漏诊。产前超声检查可于妊娠第 14 周、第 24 周进行,通过超声发现胃泡小或无(即胃中无液体)、羊水过多,可以预测无气管食管瘘的 EA^[9]。然而,这些影像学表现是非特异性的,也可能与许多其他结构异常有关,如肠闭锁、肺发育不全、染色体异常和双胎输血综合征。

MRI 可用于进一步明确超声检测到的 EA 或其他相关异常的诊断。胎儿 MRI 的总体灵敏度为 95%,特异度为 89%,阳性似然比为 8.8,阴性似然比为 0.06,比值比(odds ratio,OR)为 154^[10]。MRI 囊袋征诊断 EA 灵敏度为 82%,特异度为 100%。最近,胎儿下咽扩张征象(即由于梗阻导致的下咽扩张)被视为诊断 EA 的额外产前征象,虽然该研究为回顾性研究,且病例数不多,但与囊袋征相比,其灵敏度较高、特异度较低。总体而言,MRI 用于产前检测 EA 的真正临床价值还需要进一步研究证实。

食道羊水(amniotic fluid,AF)指数是一个很有研究前景的诊断 EA 的标志物^[11]。AF = 甲胎蛋白(MoM) × γ -谷氨酰转肽酶(MoM),临界值 ≥ 3 提示为 EA。其灵敏度略低于 MRI,特异度较高(99.6%比 89.3%),其诊断价值还需进一步评估。

三、长段缺失型 EA 的治疗及进展

目前长段缺失型食管闭锁(long-gap esophageal atresia,LGEA)的手术管理仍然是小儿外科医生面临的重大挑战。LGEA 是指食管两端之间存在一个长度超过 3 cm 的缺损,无法通过手术直接连接。

(一)自身食管延长

1. 延迟修复:对于未合并气管食管瘘(tracheo-esophageal fistula,TEF)的 LGEA 患儿可采取单纯等待加延期食管吻合的方法,延迟修复通常需要给予食管足够的生长周期,婴儿最佳食管生长期为 2~3 月龄,近端食管盲端的口腔分泌物和远端胃食管反流可促使食管生长。Freidmacher^[12]的报道显示,LGEA 患者行延迟初次吻合术可获得良好的术后结果和良好的长期功能结果,虽然术后食管狭窄、胃食管反流和食管炎的发生率较高,但大多数患者表现出良好的长期功能,由于患儿存在 Barrett 化生的潜在风险,建议予以长期随访。

2. 食管肌层环切术:食管吻合术中如发现食管近远端盲端无法靠近或吻合存在较大张力,行食管肌层环切术(Livaditis 术)和螺旋肌切开术均能获得原始食管的长度,有助于一期修复。该方法由 Livaditis 等^[13]于 1972 年首次提出,主要用于延长近端盲袋,因为近端盲袋血液供应较好,吻合较为安全。Kimura 等^[14]于 1987 年报道了改良 Livaditis 术,采取食管肌层螺旋形切开的方法,可以避免假性食管憩室及吻合口漏的发生。

3. 食管内应力:1980 年 de Lorimier 等^[15]报道利用胆道探条行食管盲端延长的方法。将胆道探条自口

腔向食管近端盲端插入,适当向下纵向用力,通过组织拉伸和生长增加食管长度,远端食管盲端自胃造瘘口处伸入胆道探条,通过胃造口术向近端施加压力,使远端伸长,每日1~2次,适时评估食管两盲端距离,当距离缩短至可行食管吻合时,实施食管重建术。2017年,Sun等^[16]报道LGEA采用探条技术延长食管,实现了开胸或胸腔镜下EA的延迟一期吻合。

4. 食管延长/牵引术:食管延长和牵引术分别为Kimura等^[17]提出的多阶段胸外食管延伸术和Foker等^[18]提出的长间隙EA分阶段牵引修复术。

Kimura技术采取近端食管颈部皮肤造口,随后经数次手术将该造口位置下移至胸壁,直至长度可与远端盲端进行吻合。

Foker技术将牵引缝合线放置在近端和远端食管盲端,应用张力诱导食管生长。通常可以进行吻合,牵引所需时间与需要矫正的间隙长度有关。该方法的一个独特并发症是张力过大导致的牵引线中断。改良措施包括胸腔镜方法的延伸、缝合技术的改进以及材质的改变。虽然技术上具有挑战性,但长间隙EA的分期牵引修复已被证明可以最终实现长间隙EA的原发性修复。

(二)食管替代术

1. 胃代食管术:20世纪80年代初Spitz^[19]报道胃代食管术治疗EA获得成功,目前该方法已成为临床上应用最广泛的食管替代手术。因为胃的血供丰富,胃代食管术只需一次吻合,但存在胃食管反流、胃排空延迟以及胸腔内胃压迫导致心肺功能受损等弊端。Ng等^[20]比较了腔镜技术与开放入路儿童胃代食管手术的临床疗效,发现开放手术和腹腔镜手术的吻合口漏、吻合口狭窄发生率以及病死率差异均无统计学意义。

2. 结肠代食管术:结肠代食管术由Sandblom等^[21]于1948年首次报道,目前已成为应用广泛的食管替代手术之一。间置的结肠提供了足够的移植物长度,术后发生反流的风险较低,间置的结肠在胸腔内占用的空间较胃小。临床上结肠代食管的患儿较少出现持续呼吸道症状。但结肠的血供有时欠稳定,需行3次吻合,术后发生吻合口漏和吻合口狭窄的风险较高。从长远来看,结肠弯曲或冗余可能导致术后持续吞咽困难和口臭,亦可能导致晚期呼吸系统并发症。

3. 小肠代食管术:该技术的支持者主张使用空肠代替食管,因为移植物直径与食管直径相近,在胸腔内占据的空间很小,且移植物保留了蠕动力,有助于减少反流和呼吸道并发症^[22]。空肠代食管的主要缺点是血液供应极不稳定,需行3次吻合,术后发生移植物缺血和吻合口漏的风险很高。此外,间置空肠冗余可能是该技术的一个问题。

(三)磁压榨吻合技术(magnetic compressive anastomosis,MCA)

MCA通过磁体间的压榨作用使受压组织坏死脱落,同时实现局部相邻组织准确对位,达到黏膜-黏膜层良好愈合的目的。Zaritzky等^[23]纳入了5例长段型EA患儿,其中3例伴有气管食管瘘的患儿经手术结扎瘘管,2例I型EA患儿采用MCA实现食管吻合,术后均随访2年余,无一例吻合口瘘、吻合口狭窄发生。

(四)组织工程

组织工程是一种将细胞和生物材料组合成三维结构,以产生可用于生物医学研究和治疗的技术。随着类器官技术的发展,人们可以从小鼠和人类细胞中产生食管类器官单位。早期食管类器官单位包含上皮细胞和间质,有分化的基底上层和增生性基底层、肌肉和神经。谱系追踪发现多种细胞相互作用,可以产生组织工程食管。最近,研究人员使用成血管细胞和成纤维细胞,通过去细胞化和预化技术构建出人工血管和食管的模型,这些血管和食管模型通过动态培养技术形成了肌肉层^[24]。进一步的投入包括采用上皮祖细胞进行黏膜重建和功能植入正确的解剖位置。

四、EA等术后长期并发症的管理

许多EA患儿手术后面临呼吸、胃、食管和生长发育方面的诸多问题,这些问题可能对社会适应和心理发展产生影响。加拿大一项关于EA矫正后成年患者身体质量指数(body mass index,BMI)的研究发现,近1/4的患者BMI为18.5 kg/m²,而加拿大普通人群中体重过轻的比例仅2.5%^[25]。此外,许多EA患者存在进食、咀嚼和吞咽困难的现象,这表明EA患者的终生适应是必要的。虽然呼吸道症状会随着时间的推移而减轻,但约10%的患者在接受EA矫正手术后10年内仍会反复出现呼吸道感染,胃食管症状可以持续至成年,约48%的患者存在胃食管反流和吞咽困难^[25]。

(一)胃食管反流(gastroesophageal reflux disease,GERD)

GERD 是先天性 EA 患者手术后常见的问题,通过内窥镜活检和(或)食道 24 小时 pH 监测,发现 GERD 的患病率为 30%~70%。婴儿可表现为易怒、长时间哭闹、喂养困难、发育不良、不显性吸入(隐性误吸)等,年龄较大(>6 岁)的患儿常表现出典型的胃反流、胃灼热和胸痛。Sistonen 等^[25]利用 EA 在线支持论坛进行调查,在 445 名接受调查的 EA 患儿中,约 76%于修复后出现胃食管反流症状,其中超过 1/3 的患儿症状在 5 岁前消失;接受不同类型修复手术的 EA 患儿胃食管反流的发生率无显著差异;约 15%的患儿需要接受抗反流手术,其中约 27%的患儿需要接受 1 次以上抗反流手术^[26]。

(二)吻合口狭窄

吻合口狭窄常见于 EA 矫正后患者,这些患者可出现早期或长期的进食与喂养困难,也可引起不太典型的症状(如反流、体重减轻或体重增加不足、呼吸问题、胸痛或声音嘶哑等)。吻合口狭窄的处理通常有两种方式:球囊扩张(在透视或内窥镜指导下)和探条扩张。目前没有针对探条扩张和球囊扩张安全性与有效性的前瞻性研究。有两项回顾性研究比较了探条扩张和球囊扩张的安全性,这两项研究均认为球囊扩张后食道穿孔的发生率较低^[27-28]。此外,与球囊扩张相比,探条扩张需要的扩张次数更多。另外两项针对不同病因(包括 EA)致食管良性狭窄的回顾性研究显示,探条扩张后食道穿孔的发生率为 0.9%,内窥镜球囊扩张后食道穿孔的发生率为 1.5%,在这两项研究中,大多数穿孔可以经非手术治疗痊愈^[29-30]。

针对复发性和难治性食管狭窄,文献报道了几种非手术治疗方案,包括局部或全身类固醇治疗、局部丝裂霉素 C 治疗、内窥镜电灼切开治疗、留置球囊导管或放置食管支架等,这些治疗方案大多只在有限数量的 EA 患儿中被使用。如果上述治疗方案均不成功,可以考虑手术切除狭窄部位或进行食管置换术。在尚无大规模前瞻性研究针对这些治疗策略进行比较的情况下,治疗选择往往取决于主治医师的技能和患儿家庭的偏好。

(三)呼吸问题

EA 患儿呼吸系统问题常常与消化系统问题同时发生。气管软化、支气管扩张、限制性肺病和复发性呼吸道感染可在手术修复后数月至数年出现。识别和追踪呼吸系统变化有一定难度,因为症状往往不典型。虽然已知长期反流和酸暴露会导致支气管扩张、呼吸道复发性感染,但这种影响很难量化。克利夫兰诊所完成的一项研究发现,约 71%的中位年龄 8 岁的 EA 患儿有咳嗽和窒息感,超过 80%的 EA 患儿有气管软化症,超过 50%的 EA 患儿存在呼吸困难和喘息,44%的 EA 患儿出现频繁的呼吸道症状^[31]。科罗拉多大学的一项研究发现,超过 50%的伴有持续呼吸道和消化道症状的 EA 患儿至少 1 年未接受专科医生的诊治,该研究强调应对这部分患者进行随访。一篇来自意大利的综述报道临床上限制性气道疾病较阻塞性气道疾病更常见,约 78%的 EA 患儿存在支气管高反应性^[32]。

五、EA 患儿长期生活质量的多学科随访

文献中关于 EA 对患儿生活质量影响的报道很少。在一项使用儿童健康评分问卷的研究中,针对 EA 患儿的年龄、身体功能、情绪和行为功能、身体和身体疼痛、一般行为、心理健康、自尊、一般健康观念、家庭活动和家庭凝聚力等进行评估,结果显示 EA 患儿总体生活质量处于正常水平;而另一项研究发现,出生时患有 EA 者生活质量得分显著低于健康对照组^[33]。虽然 EA 患儿总体生活质量正常,但接受食管置换手术、多次食管扩张或翻修手术的患儿幸福感得分较低^[34]。一项研究发现,EA 相关症状(主要是胃肠道症状)对 1/3 的患者生活质量造成负面影响^[35]。

为了更好地了解先天性 EA 患儿的生活质量,Dellenmark 等^[36]开发并验证了一套 EA 特异性生活质量的问卷,初步研究结果表明,喂养困难、吞咽困难、呕吐、胃灼热和呼吸问题以及前期行胃造口的情况会降低 2~7 岁 EA 患儿的生活质量;在 8~17 岁患儿中,接受食管扩张和 1 次以上修复手术(如延迟吻合口修复或食管置换术)是生活质量下降的相关因素。对于先天性 EA 患者的结局测量(包括生活质量、再入院需求和饮食适应需求)目前已达成共识,并在全球范围内开展;关于长期随访的多学科研究也正在进行之中,但仍处于起步阶段,特别是患者从幼年过渡到成年期的随访和成年患者的随访尚未标准化,期盼能够在未来规范。

当前,随着医疗技术的进步和手术治疗的精细化,EA 手术治疗的成功率和安全性得到了很大的提高。

过去,人们关注的重点是畸形的矫正。近年来,关注点已转向 EA 及其后遗症的治疗,尤其强调多学科协作参与 EA 的诊治和随访,小儿外科医师应成为管理先天性 EA 患儿的协调者。另外,组织工程可能成为治疗严重先天性或获得性食管疾病的新途径。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] van Lennep M, Singendonk MMJ, Dall'Oglio L, et al. Oesophageal atresia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 26. DOI: 10.1038/s41572-019-0077-0.
- [2] Pedersen RN, Calzolari E, Husby S, et al. Oesophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and associated anomalies in 23 European regions[J]. Arch Dis Child, 2012, 97(3): 227-232. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300597.
- [3] Brosens E, Brouwer RWW, Douben H, et al. Heritability and de novo mutations in oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula aetiology[J]. Genes (Basel), 2021, 12(10): 1595. DOI: 10.3390/genes12101595.
- [4] Han L, Chaturvedi P, Kishimoto K, et al. Single cell transcriptomics identifies a signaling network coordinating endoderm and mesoderm diversification during foregut organogenesis[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4158. DOI: 10.1038/s41467-020-17968-x.
- [5] Trisno SL, Philo KED, McCracken KW, et al. Esophageal organoids from human pluripotent stem cells delineate Sox2 functions during esophageal specification[J]. Cell Stem Cell, 2018, 23(4): 501-515. e7. DOI: 10.1016/j.stem.2018.08.008.
- [6] Raad S, David A, Sagniez M, et al. iPSCs derived from esophageal atresia patients reveal SOX2 dysregulation at the anterior foregut stage[J]. Dis Model Mech, 2022, 15(11): dmm049541. DOI: 10.1242/dmm.049541.
- [7] Amadei G, Handford CE, Qiu CX, et al. Embryo model completes gastrulation to neurulation and organogenesis[J]. Nature, 2022, 610(7930): 143-153. DOI: 10.1038/s41586-022-05246-3.
- [8] Tarazi S, Aguilera-Castrejon A, Joubran C, et al. Post-gastrulation synthetic embryos generated ex utero from mouse naive ESCs[J]. Cell, 2022, 185(18): 3290-3306. e25. DOI: 10.1016/j.cell.2022.07.028.
- [9] Weissbach T, Kushnir A, Haber Kapsenel E, et al. Oesophageal atresia: sonographic signs may prenatally predict surgical complexity[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2022, 107(2): 206-210. DOI: 10.1136/archdischild-2021-321836.
- [10] Pardy C, D'Antonio F, Khalil A, et al. Prenatal detection of esophageal atresia: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019, 98(6): 689-699. DOI: 10.1111/aogs.13536.
- [11] Garabedian C, Vaast P, Verpillat P, et al. Prenatal diagnosis of esophageal atresia: a case of triple negative screening[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2019, 48(1): 69-70. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.10.012.
- [12] Friedmacher F. Delayed primary anastomosis for repair of long-gap esophageal atresia: technique revisited[J]. Pediatr Surg Int, 2022, 39(1): 40. DOI: 10.1007/s00383-022-05317-6.
- [13] Livaditis A, Rådborg L, Odensjö G. Esophageal end-to-end anastomosis: reduction of anastomotic tension by circular myotomy[J]. Scand J Thorac Cardiovasc Surg, 1972, 6(2): 206-214. DOI: 10.3109/14017437209134801.
- [14] Kimura K, Nishijima E, Tsugawa C, et al. A new approach for the salvage of unsuccessful esophageal atresia repair: a spiral myotomy and delayed definitive operation[J]. J Pediatr Surg, 1987, 22(11): 981-983. DOI: 10.1016/S0022-3468(87)80486-4.
- [15] de Lorimier AA, Harrison MR. Long gap esophageal atresia: primary anastomosis after esophageal elongation by bougienage and esophagomyotomy[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1980, 79(1): 138-141.
- [16] Sun SN, Pan WH, Wu WJ, et al. Elongation of esophageal segments by bougienage stretching technique for long gap esophageal atresia to achieve delayed primary anastomosis by thoracotomy or thoracoscopic repair: a first experience from China[J]. J Pediatr Surg, 2018, 53(8): 1584-1587. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.12.009.
- [17] Kimura K, Soper RT. Multistaged extrathoracic esophageal elongation for long gap esophageal atresia[J]. J Pediatr Surg, 1994, 29(4): 566-568. DOI: 10.1016/S0022-3468(94)90094-9.
- [18] Foker JE, Linden BC, Boyle EM Jr, et al. Development of a true primary repair for the full spectrum of esophageal atresia[J]. Ann Surg, 1997, 226(4): 533-543. DOI: 10.1097/00000658-199710000-00014.
- [19] Spitz L. Gastric transposition via the mediastinal route for infants with long-gap esophageal atresia[J]. J Pediatr Surg, 1984, 19(2): 149-154. DOI: 10.1016/S0022-3468(84)80435-2.
- [20] Ng J, Loukogeorgakis SP, Pierro A, et al. Comparison of minimally invasive and open gastric transposition in children[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2014, 24(10): 742-749. DOI: 10.1089/lap.2014.0079.
- [21] Sandblom P. The treatment of congenital atresia of the esophagus from a technical point of view[J]. Acta Chir Scand, 1948, 97(1): 25-34.
- [22] Platt E, McNally J, Cusick E. Pedicled jejunal interposition for long gap esophageal atresia[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(8): 1557-1562. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.108.
- [23] Zaritzky M, Ben R, Zylberg GI, et al. Magnetic compression anastomosis as a nonsurgical treatment for esophageal atresia[J]. Pediatr Radiol, 2009, 39(9): 945-949. DOI: 10.1007/s00247-009-1305-7.
- [24] Lee E, Milan A, Urbani L, et al. Decellularized material as scaffolds for tissue engineering studies in long gap esophageal atresia[J]. Expert Opin Biol Ther, 2017, 17(5): 573-584. DOI: 10.1080/14712598.2017.1308482.
- [25] Sistonen SJ, Koivusalo A, Nieminen U, et al. Esophageal morbidity and function in adults with repaired esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: a population-based long-term follow-up[J]. Ann Surg, 2010, 251(6): 1167-1173. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181c9b613.
- [26] Acher CW, Ostlie DJ, Leys CM, et al. Long-term outcomes of patients with tracheoesophageal fistula/esophageal atresia: survey results from tracheo-

esophageal fistula/esophageal atresia online communities[J]. Eur J Pediatr Surg,2016,26(6):476-480. DOI:10.1055/s-0035-1570103.

[27] Lang T,Hümmer HP,Behrens R. Balloon dilation is preferable to bougienage in children with esophageal atresia[J]. Endoscopy,2001,33(4):329-335. DOI:10.1055/s-2001-13691.

[28] Jayakrishnan VK,Wilkinson AG. Treatment of oesophageal strictures in children;a comparison of fluoroscopically guided balloon dilatation with surgical bougienage[J]. Pediatr Radiol,2001,31(2):98-101. DOI:10.1007/s002470000368.

[29] Lan LCL,Wong KKY,Lin SCL,et al. Endoscopic balloon dilatation of esophageal strictures in infants and children;17 years' experience and a literature review[J]. J Pediatr Surg,2003,38(12):1712-1715. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2003.08.040.

[30] Poddar U,Thapa BR. Benign esophageal strictures in infants and children;results of Savary-Gilliard bougie dilation in 107 Indian children[J]. Gastrointest Endosc,2001,54(4):480-484. DOI:10.1067/mge.2001.118253.

[31] Cartabuke RH,Lopez R,Thota PN. Long-term esophageal and respiratory outcomes in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula[J]. Gastroenterol Rep (Oxf),2016,4(4):310-314. DOI:10.1093/gastro/gov055.

[32] Mirra V,Maglione M,Di Micco LL,et al. Longitudinal follow-up of chronic pulmonary manifestations in esophageal atresia;a clinical algorithm and review of the literature[J]. Pediatr Neonatol,2017,58(1):8-15. DOI:10.1016/j.pedneo.2016.03.005.

[33] Peetsold MG,Heij HA,Deurloo JA,et al. Health-related quality of life and its determinants in children and adolescents born with oesophageal atresia[J]. Acta Paediatr,2009,99(3):411-417. DOI:10.1111/j.1651-2227.2009.01579.x.

[34] Dingemann C,Meyer A,Kircher G,et al. Long-term health-related quality of life after complex and/or complicated esophageal atresia in adults and children registered in a German patient support group[J]. J Pediatr Surg,2014,49(4):631-638. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2013.11.068.

[35] Deurloo JA,Ekkelkamp S,Hartman EE,et al. Quality of life in adult survivors of correction of esophageal atresia[J]. Arch Surg,2005,140(10):976-980. DOI:10.1001/archsurg.140.10.976.

[36] Dellenmark-Blom M,Abrahamsson K,Dingemann J,et al. Factors of family impact in a Swedish-German cohort of children born with esophageal atresia[J]. Orphanet J Rare Dis,2022,17(1):207. DOI:10.1186/s13023-022-02361-2.

(收稿日期:2023-03-13)

本文引用格式:汪健. 食管闭锁的病因研究及临床关注热点[J]. 临床小儿外科杂志,2023,22(4):307-312. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303037-002.

Citing this article as: Wang J. Etiology and clinical research hotspots of esophageal atresia[J]. J Clin Ped Sur,2023,22(4):307-312. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202303037-002.

· 编读往来 ·

本刊关于表格、统计学符号、统计结果的书写要求

- 一、表格
- 表格采用三线表,三线表中底线为反线(粗线),与中华人民共和国新闻出版行业标准 CY/T171 — 2019 (学术出版规范 表格)保持一致。
- 二、统计学符号及描述
- 定量资料呈偏态分布时用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表示,其中 M 、 Q 为斜体,数字为下标正体。中文期刊的均数士标准差用 $\bar{x} \pm s$ 表示,英文期刊或中文期刊英文摘要的均数士标准差可用 $Mean \pm SD$ 表示。
- 三、统计结果的表述
- 涉及统计学分析时,应说明统计学检验方法。正文中统计量(如: $t=3.45, \chi^2=4.68, F=6.79$ 等)和 P 值应给出具体值, P 值精确到小数点后 3 位,统计量精确到小数点后 2 位; P 值为 0.000 时应写为 $P<0.001$ 而不写 $P=0.000$ 。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、 RR 值、 OR 值、 HR 值等)时,在给出显著性检验结果(统计量、 P 值)的同时,给出 95% 置信区间。