

笑气滥用的神经系统损害 (附 1 例报道并文献复习)

李晓艳 李远方 贾佳 杜鹏 冯国栋 金莉蓉

【摘要】 目的 探讨笑气(氧化亚氮)滥用中毒所致的神经系统损害的临床特点。**方法** 分析 1 例滥用笑气中毒所致的神经系统损害病例的临床特点及转归。**结果** ①笑气中毒所致神经系统病变在临床易被漏诊,以青年多见;②笑气中毒所致神经系统病变的临床表现为亚急性联合变性样的脊髓损害、以运动轴索损害为主的长度依赖性的周围神经病变以及共济失调等,并常有维生素 B12 水平下降、高同型半胱氨酸血症;③磁共振可见颈髓和或胸髓后索呈不规则的白质脱髓鞘,脊髓横断面 T₂WI 显示颈或胸髓后索倒“V”形高信号;④肌电图主要表现为以运动轴索损害为主的周围神经病变,多以下肢为重。**结论** 亚急性或慢性起病的青年患者,表现亚急性联合变性、周围神经损害等,需详细询问有无笑气接触史,行血维生素 B12、同型半胱氨酸、颈髓磁共振、肌电图等检查,以明确诊断,排除笑气中毒可能。

【关键词】 笑气 滥用 神经系统 损害

【中图分类号】 R744 R745 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)02-0173-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.013

The neurological damage of the abuse of laughing gas Li Xiaoyan*, Li Yuanfang, Jia Jia, et al. * Department of Neurology, The Second People's Hospital of Anhui Province, Hefei 230000

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics of the neurological damage caused by the abuse of laughing gas(nitrous oxide). **Methods** The clinical characteristics and outcome of the nervous system lesions of a patient abusing laughing gas were retrospectively analyzed. **Results** The pathological changes of the nervous system caused by the nitrous oxide were easily missed in the clinic, with the most young people. The laughing gas poisoning resulted in clinical manifestations of nervous system lesions (the spinal cord damage of subacute combined degeneration, in order to exercise axon damage to give priority to the length of the dependence of peripheral neuropathy, and ataxia, and so on), and there was vitamin B12 level drop, high homocysteine levels. Magnetic resonance (MRI) showed the irregular white mass demyelination of the cervical spinal cord and the posterior cord of the thoracic spinal cord, and the T₂WI of the spinal cord showed the "V" signal of the neck or thoracic pulp. The main manifestation of the electrogram was the peripheral neuropathy, which was mainly caused by the injury of the motor axon. **Conclusion** Patients with subacute or chronic onset of youth, performance and change, peripheral nerve damage, and so on, need to ask for details of any contact laughing gas. The blood vitamin B12, homocysteine levels, cervical spinal magnetic resonance and EMG were used to make clear diagnosis, probably ruled out laughing gas poisoning.

【Key words】 Laughing gas Abuse The nervous system Damage

笑气(laughing gas)是一氧化二氮(N₂O),即氧化亚氮(nitrous oxide),为无色有甜味的气体,1772年由英国科学家 Joseph Priest 发现,20 多年后又被发现其具有轻微的麻醉作用,并能够让人感受到快乐,因此又称“笑气”,被用作吸入性麻醉

剂^[1]。笑气被科学家及医生们所使用的剂量和次数都有严格规定,然而目前在国内外某些场所为了满足部分青年寻求刺激的心态,出现严重的滥用现象,从而出现急、慢性的笑气中毒。本研究现报道 1 例青年女性滥用笑气慢性中毒致神经系统损害患者,并结合文献复习就国内外已报道的病例做回顾性分析,以提高笑气中毒对慢性或亚急性神经系统损害的认识。

作者单位:230000 合肥,安徽省第二人民医院神经内科(李晓艳);复旦大学附属中山医院神经内科[李远方 贾佳 杜鹏 冯国栋 金莉蓉(通信作者)]

1 临床资料

1.1 现病史 患者,女,19岁,因“渐进性双下肢无力20余d”入院。患者2017年4月7日晨起发现双下肢乏力,行走拖步,双侧大腿抬起尚可,双足趾不能灵活背屈,伴双足麻木烧灼感。因其在海外读书,就医不方便,遂未就诊,但休息后无好转。4月13日患者双下肢无力明显加重,需搀扶下行走,并出现双手指麻木不适。无意识障碍、记忆力减退,无发热,无晨轻暮重,无肌肉酸痛,无大小便障碍。就诊于当地医院(具体不详),考虑“笑气中毒?格林巴利综合征?多发性硬化?”并建议住院治疗,患者拒绝。4月14日患者症状加重至无法站立;4月15日患者回国至上海某医院就诊,肌电图示“运动神经CMAP波幅明显降低或未引出伴轻度神经传导速度减慢,感觉神经传导速度和波幅正常范围,胫神经H反射潜伏期延长或未引出,考虑多发性周围神经病变,运动神经轴索损害为主伴轻度脱髓鞘改变”,仍未治疗;后来患者症状逐渐改善,可在搀扶下行走,但步态不稳,双足抬起困难;为求诊治于4月28日入住复旦大学附属中山医院神经内科。患者发病1月前因受凉后出现咳嗽、腹泻,无畏寒、发热,无头痛、呕吐,自认为“上呼吸道感染”,口服“连花清瘟胶囊”、“清肠丸”等后症状改善,但始终全身乏力不适。病程中饮食睡眠尚可,无体重减轻。自幼体健,发育正常,16岁独自国外读书,金融专业,同寝室友有吸笑气的嗜好,详细询问下始终否认其本人笑气接触史。

1.2 神经系统查体 神志清楚,语言流利,皮层功能检查正常。颅神经未见阳性体征;抬头、转颈肌力V级,双上肢近端肌力5级,双手指对指肌力4级,双下肢近端肌力5级,踝关节肌力4级,双足指关节背屈2级,跖屈3⁺级,双上肢腱反射对称(++),右侧膝反射(++),踝反射(+),左侧膝反射、踝反射(+),右侧巴宾斯基征(±),余病理征(-);双侧指鼻试验稳准,因肌力差无法完成闭目难立征及直线行走;双侧针刺觉、音叉震动觉基本对称;颈软,克氏征及布氏征(-);四肢肌肉无萎缩、纤颤、压痛。

1.3 辅助检查

1.3.1 实验室检查 血尿粪常规、电解质、血糖、肝肾功能、抗核抗体、甲状腺功能、血清铜、铜蓝蛋白等无异常,血清维生素B12 316.8 pg/mL(正常范围211~946 pg/mL)、血同型半胱氨酸20.5 μ mol/L

(正常范围6~17 μ mol/L)、肌酸激酶(MM型)161 U/L(正常范围16~140 U/L)。血清周围神经节苷脂抗体谱:抗GQ1b、抗GD1b、抗GM3、抗GM1、抗GT1b、抗GD1a、抗GM2抗体IgG、IgM均阴性。血串联质谱分析报告示鸟氨酸增高104.94 μ M(正常范围15~80 μ M);尿质谱分析示尿有机酸谱未见明显异常。

1.3.2 脑脊液检查 压力180 mmH₂O,脑脊液蛋白0.32 g/L,脑脊液葡萄糖2.8 mmol/L,脑脊液氯118.3 mmol/L,脑脊液乳酸脱氢酶25.0 U/L;脑脊液细菌涂片(-),抗酸染色(-),墨汁染色(-),乳胶凝集试验(-);脱落细胞学未见肿瘤细胞;IGgindex指数5.99;OB阴性。

1.3.3 影像学检查 颈椎磁共振示颈椎顺列,生理弯曲存在,所见各椎间盘信号无明显异常,未见突出或膨隆征象,椎管无狭窄,C2~5颈髓近后索见条片状异常信号,T₁WI低信号,T₂WI高信号,横断面T₂WI呈倒“V”形高信号(图1);腰椎磁共振未见明显异常;头颅MRI未见明显异常;胸部、腹盆腔CT未见异常。

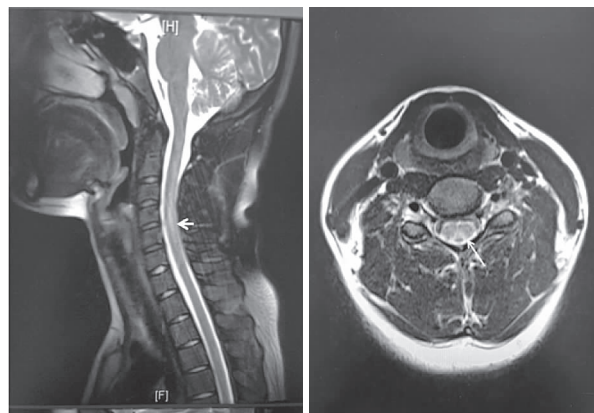


图1 颈椎MRI T₂WI(C2-C5)示后索长T₂异常信号(短箭头),横断面称倒V形长T₂信号(长箭头)

1.3.4 神经传导速度+肌电图+体感诱发电位 NCV:双侧腓总神经CMAP缺如,余所检查运动神经除尺神经外,DML均延长,所检运动神经MCV均下降,CMAP波幅降低明显,胫神经CMAP波幅下降更显著;所检感觉神经MCV正常,SNAP波幅偏低。EMG:四肢远端被检肌可见活跃的自发电位,轻收缩MUP正常,重收缩募集反应减弱。SEP:双侧正中神经皮层电位N20波形缺如;双侧胫神经皮层电位P40及其后波波分化欠佳,P40波幅明显降低。

1.4 诊治经过 患者入院时坚决否认笑气接触史,考虑其有可疑上感病史,结合其外院肌电图表现,以格林巴利综合征首先考虑,当日即予以丙种球蛋白输注($0.4\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$),并同时予以腺苷钴胺、维生素等;丙球冲击治疗结束后患者症状改善不明显,结合其脑脊液无白细胞分离表现、同型半胱氨酸增高以及其室友笑气接触史,予以复查肌电图,并行体感诱发电位及颈椎磁共振等检查,后来多次询问下自述确实吸食过笑气数次(具体剂量及次数

不详),结合颈椎磁共振倒 V 形长 T_2 信号,故考虑为笑气中毒可能性大。予以叶酸、甲钴胺等处理,症状逐渐改善,3 周后(双上肢肌力基本正常,双足指关节背屈Ⅲ级,跖屈Ⅳ⁻级)出院,2 月后随访患者,肌力基本恢复正常,手足麻木感消失,走路欠稳。

1.5 搜索到 Pubmed 数据库、万方及中国知网 1978~2017 年文献报道的 66 例笑气中毒所致神经系统症状损害患者的资料,并本例共 67 例,其临床特点及转归见表 1。

表 1 67 例笑气中毒致神经系统损害患者的临床表现、实验室检查和转归

	例数	发病年龄(岁)	性别	暴露时间(N ₂ O)	远端无力(下肢重)	肢体麻木	精神症状或认知下降	共济失调	巨幼细胞贫血	维生素 B12(早期)下降	同型半胱氨酸增高
Layzer ^[2]	15	22-50	15 男	>3 月	15+	15+	7+	7+	-	8+	2+
Kinsella ^[3]	1	70	男	5 周	+	+	-	+	未提及	+	未提及
Peter ^[4]	1	31	男	2 年	+	+	-	+	+	+	+
Rose ^[5]	1	69	男	2 周	+	+	+	+	+	+	未提及
McNeely ^[6]	1	0.5	女	3 周	+	不详	+	不详	+	+	+
Ilniczky ^[7]	2	57/52	2 男	2 月/1 周	2+	2+	-	2+	2+	2+	未提及
Ahn ^[8]	1	40+	男	4 周	+	+	-	+	-	+	+
Nitin ^[9]	1	33	男	4 周	-	-	+	-	-	-	+
Singer ^[10]	1	27	女	2 月	+	+	-	+	-	-	+
Rachel ^[11]	1	24	男	1 月	-	+	-	+	-	-	+
Lin ^[12]	3	24/18/20	1 男 2 女	2 月/2 月/3 月	3+	3+	-	2+	-	1+	1+
Hsu ^[13]	1	19	男	4 月	+	+	-	+	+	+	+
Cheng ^[14]	1	22	女	2 月	+	+	-	+	-	+	未提及
Tsung ^[15]	1	29	女	2 年	+	+	-	+	-	+	+
Duque ^[16]	1	20	女	不详	+	+	-	-	-	+	-
王丽 ^[17]	1	20	女	1 年	+	+	+	+	+	+	+
Han ^[18]	33	23.2	19 男 14 女	20.9 月	33+	33+	-	18+	不详	11+	18+
本文	1	19	女	1 月	+	+	-	-	-	-	+
合计	67		45 男 22 女		65(67)	65(66)	11(67)	39(66)	7(65)	32(67)	31(62)
影像学表现				肌电图表现				体感诱发电位		转归	
Layzer ^[2]	未提及			感觉运动多发性索索性损害				未提示		好转	
Kinsella ^[3]	头颅 MRI 未见异常;脊髓 MRI 未提及			腰骶多发神经病变				未提及		好转	
Peter ^[4]	颈髓 T ₂ 异常高信号			未提及				未提及		好转	
Rose ^[5]	颈、胸髓 T ₂ 异常高信号			感觉神经脱髓鞘病变发展至轴索、脱髓鞘混合性损害				未提及		死亡	
McNeely ^[6]	弥漫脑萎缩			未提及				未提及		好转	
Ilniczky ^[7]	2 例颈、胸髓 T ₂ 异常高信号			1 例混合性、1 例脱髓鞘型多发性损害				1 例异常		好转	
Ahn ^[8]	颈、胸髓 T ₂ 异常高信号			未提及				未提及		好转	
Nitin ^[9]	未提及			未提及				未提及		好转	
Singer ^[10]	颈髓近后索 T ₂ 异常高信号			下肢运动感觉神经纤维轴索损害为主				未提及		好转	
Rachel ^[11]	未见明显异常			未提及				未提及		失访	
Lin ^[12]	3 例颈髓后索 T ₂ 异常高信号			3 例多发性神经损害				2 例异常		1 好转 2 失访	
Hsu ^[13]	颈髓 T ₂ 异常高信号			上下肢多发性周围神经损害,运动感觉纤维均受累,脱髓鞘为主				正常		好转	
Cheng ^[14]	颈 2~4 后索 T ₂ 异常信号			未提及				未提及		好转	
Tsung ^[15]	未提及			下肢运动神经纤维轴索损害为主				未提示		好转	
Duque ^[16]	颈髓近后索 T ₂ 异常高信号			上下肢运动神经纤维脱髓鞘损害				未提示		好转	
王丽 ^[17]	颈髓内可疑长 T ₂ 信号,大脑皮层萎缩			上下肢运动神经纤维损害,脱髓鞘为主				未提示		好转	
Han ^[18]	7 例颈髓近后索 T ₂ 异常高信号(15 例接受检查)			混合性轴索伴脱髓鞘损害(36%)				未提示		好转	
本文	颈髓近后索异常长 T ₂ 信号,横断面倒 V 形			上下肢运动神经纤维轴索损害为主,伴有脱髓鞘				四肢异常		好转	
合计	22 例异常(32)			40 例纯运动或运动合并感觉神经损害(61)				4 例异常(6)		1 例死亡(64)	

表 1 得出,笑气滥用中毒所致神经系统病变主要发生在青中年,笑气接触史 2 周至 2 年不等,临床表现最突出的是双侧下肢无力,占 97%,且以远端肌力下降为主,98%患者伴肢体远端麻木感,部分患者肌电图未见明显的感觉神经受累的依据,临床主诉较明显。另外,16%的患者可有精神症状或认知下降,近 59%患者的共济失调,还有 1 例报道中提到锥体外系损害^[17],数例大小便障碍。实验室检查中早期血清检查仅 47%的患者维生素 B12 水平下降,而同型半胱氨酸增高所占的比例更多,将近 50%。这进一步证实了笑气主要干扰钴氨酸的细胞内代谢,而外周血钴氨酸水平在疾病早期可以正常^[19]。在辅助检查方面最具意义的是脊髓磁共振和肌电图。67 例患者中 32 例有影像学资料,其中颈(或颈、胸)髓磁共振异常 21 例,阳性率达到近 65%,主要表现亚急性联合变性样的特点,近后索的 T₂WI 长 T₂ 信号以及横断面倒“V”形的特点;2 例头颅磁共振示皮层萎缩。肌电图均表现为多发性周围神经病变,主要是长度依赖性的运动轴索损害为主,达 65%,部分伴有脱髓鞘。体感诱发电位部分病例未提及,但在所做的病例中达 67%SEP 异常。患者均予以脱离笑气环境,同时维生素 B12 或叶酸、甲钴胺等治疗后除 3 例失访外,63 例好转,达 98%。提及死亡的仅 1 例,此患者为腹部手术时接触笑气后发病,死于术后并发症肠梗阻^[5],故笑气中毒所致神经系统病变预后相对良好。

2 讨论

一般而言,笑气比较稳定,绝大部分以原形随着呼气排出体外,部分从皮肤处蒸发,或是经过肠道的作用将其转化为亚硝酸盐,但是定期摄入能够使得人体严重缺氧,长期接触会引起神经系统损害和贫血等。因此,笑气中毒分为急性和慢性两种,前者主要表现为急性缺氧窒息、急性肺水肿,而慢性则主要为神经系统损害。Layzer^[2]在 1978 年最早提出笑气诱导神经病变,提供并分析了 15 例患者的资料,发表在柳叶刀杂志。Rachel 等^[11]研究表明小罐笑气被人体吸入会产生幻觉,剂量>80g/L 指数即增加永久性神经功能缺损的风险。那么笑气滥用所致神经毒性的机制如何?目前研究认为与其干扰钴胺素代谢相关。

维生素 B12,也称为钴胺素,是蛋氨酸合成酶的重要辅助因子。它通过甲基化方法将同型半胱氨酸

转化为蛋氨酸,蛋氨酸维持神经髓鞘的产生与代谢。Savage 及 Duque 等^[20-21]指出笑气暴露可以不可逆地氧化钴胺素的钴原子,产生的羟基又可以使蛋氨酸合成酶失活,影响蛋氨酸循环,导致维生素 B12 水平低,血清中的同型半胱氨酸水平增高。另外,钴胺素也是甲基丙二酰的辅酶,它的缺乏会导致甲基丙二酸血症及线粒体功能异常。由此可见,笑气可引起钴胺素代谢缺陷、甲基丙二酸血症和高同型半胱氨酸血症。在正常情况下笑气在麻醉期间不会受到蛋氨酸合成影响,其主要原因是患者储备了足够的维生素 B12。

另一个重要的发现是,Hathout 等^[19]研究指出高同型半胱氨酸水平可能致严重的 CMAP 和 SNAP 波幅下降,表明其严重的轴索损伤。那么同型半胱氨酸增高是否直接损伤神经?Maler 等^[22]曾体外研究证实了高半胱氨酸对细胞的毒性作用。Savage 等^[20]提出在有氧情况下同型半胱氨酸分子会发生反应形成大量的超氧自由基(ROS),激活 LDL 促进动脉粥样硬化的进程、激活凝血系统;同时过量的同型半胱氨酸可以激活 NMDAR 引起钙内流及线粒体内的钙超载而启动细胞的凋亡过程。Richardson 和 Shelton^[23]研究发现,笑气还可以改变 NMDAR、抗 γ-氨基丁酸 A 型受体(GABAAR)、阿片类受体和 5-羟色胺受体(5-HT₂)功能,产生 NMDAR 通道阻断样识别刺激效应。由此可见,笑气引起神经系统损伤可能与继发的高同型半胱氨酸血症有关。本例患者即典型的维生素 B12 水平正常,而同型半胱氨酸增高,更进一步说明高同型半胱氨酸在笑气中毒神经系统损害中的意义。

在此还需要指出的是同型半胱氨酸增高与蛋氨酸代谢障碍相关,有遗传性和继发性两种原因。前者主要是甲烯四氢叶酸还原酶、胱硫醚合酶、蛋氨酸合成酶等先天性缺乏或活性降低所致,而后者则是营养环境、治疗某些疾病的药物以及吸烟饮酒、精神因素的影响,如某些动物蛋白饮食中蛋氨酸含量较高,叶酸、维生素 B6、维生素 B12 等代谢辅助因子缺乏、甲状腺功能减退、急性淋巴细胞性白血病等^[24]。笑气中毒则是继发于高同型半胱氨酸血症。这也是本研究给患者做血尿串联质谱的原因,从而排除遗传性的可能。

由于笑气滥用抑制了甲基转移酶活性,阻碍蛋氨酸合成、增高同型半胱氨酸,从而导致神经系统广泛损害,出现脊髓亚急性联合变性、周围神经病等,

甚至出现中枢神经损害。Gürsoy 等^[25]提出笑气所致脊髓损害主要特征性影像学表现为 T₂WI 髓内高信号(含水量增加),脊髓肿胀和 MRI 增强扫描显示强化(血-脊髓屏障受损相关),病变集中在颈髓和胸髓后索呈不规则的白质脱髓鞘,可能向前外侧及上下扩展,呈倒“V”型,即亚急性联合变性的特点,本研究患者即为此典型的影像学特点,而该特征性改变是可逆的。在 Lin^[12]病例报道中 1 例患者在治疗 3 个月后索 T₂WI 高信号明显减退。Scalabrino^[26]曾指出亚急性联合变性患者脊髓的变化包括初始肿胀和不规则的脱髓鞘,然后轴突缺失,前者是可逆的,而后者则是不可逆的,而其周围神经的损害则主要是轴索缺失。Hantao 等^[18]通过回顾性分析 33 例患者的神经电生理特点,指出主要表现为下肢运动及感觉的波幅下降明显,即混合性的轴索损害。本研究报道患者主要为运动轴索损害为主,伴有脱髓鞘,但有明确的感觉异常的主诉。

从本研究的患者临床资料得出,笑气滥用中毒所致神经系统损害主要发生在有接触史的青年,有国外游历史更应怀疑,一般亚急性或慢性起病,表现为周围神经以及脊髓病变,可伴有精神症状、认知功能下降、椎体外系、小脑症状等;辅助检查主要是血清高同型半胱氨酸、维生素 B12 的降低,早期以前者更明显;脊髓的亚急性联合变样表现以及肌电图的多发性周围神经损害是其特征,临床需要和单纯的亚急性联合变性、Guillain-Barre 综合征、铜代谢异常、HIV/梅毒感染性疾病等相鉴别。本例患者初诊为 Guillain-Barre 综合征,后根据其临床表现及辅助检查特点及反复询问病史下方诊断为笑气中毒,因此需要谨慎。那么当 Guillain-Barre 综合征合并中枢神经损害时又需要如何鉴别呢? Guillain-Barre 综合征合并中枢神经损害有以下临床特点^[27]:①青年男性多见;②周围神经受损症状出现早于中枢神经系统受损的症状;后者多表现为小脑性共济失调和脊髓病变,脑干受损和锥体束征少见;③脑脊液多有蛋白细胞分离现象;④神经肌电图示感觉和运动多发性损害,早期 F 波和 H 反射可有改变;⑤脑电图、头部或脊髓的 MRI 检查可有改变亦可正常。Rio 等^[28]报道 Guillain-Barre 综合征患者脊髓 MRI 异常脱髓鞘斑块,不仅仅局限于后索。Gächter 等^[29]2015 发表在 Neurology 的一篇 Guillain-Barre 综合征合并脊髓损害的教学案例, MRI 示颈髓后索

T₂ 高信号,称为 GBS 横向脊髓炎重叠综合征,认为可能与自身免疫介导相关,同时侵及周围与中枢神经系统。可见笑气中毒与 Guillain-Barre 综合征合并中枢神经损害较难鉴别,因此笑气接触史及其临床特点至关重要。

Morris 等^[30]研究指出停止笑气暴露、补充维生素 B12 可逆转其诱导的临床及电生理神经病变异常,预后尚可。王丽等^[17]提及即使停止接触后仍有可能症状继续发展,尽管如此停止接触笑气仍是最佳治疗方法。Stabler^[31]研究显示笑气滥用诱导的维生素 B12 缺乏症的治疗主要是肌肉注射 1000ug/d 维生素 B12,连续 4 周,后改口服直到临床表现消失,其他补充药物包括蛋氨酸可能加速修复变性髓鞘。大多数症状在最初 6 个月改善。但本研究报道的患者仅表现高同型半胱氨酸,因此叶酸、甲钴胺治疗 10 d 后同型半胱氨酸水平恢复正常,维生素 B12 水平始终正常,出院时临床症状有所改善,后期随访基本恢复正常。

本研究结合国内外文献报道的 67 例患者分析总结了笑气滥用中毒所致神经系统病变的临床特点,近年国外报道多例,但是国内甚少。在国外青少年中吸食笑气已很常见,Ng 等^[32]曾在 2003 年对乌克兰大学的一年级学生进行调查,高达 12% 学生使用该物质休闲,3% 学生吸入至少每月 1 次。其实吸食笑气在目前国内娱乐场所已较多见,但暂时尚无确切的调查数据。由于可能众多医务人员对笑气滥用的危害不太了解,因此临床易漏诊。对于青年患者出现长度依赖性的周围神经病、亚急性联合变性样表现脊髓病、精神症状、认知下降、共济失调等症状时要警惕笑气中毒,需要行维生素 B12、甲基丙二酸、同型半胱氨酸、颈胸段磁共振、神经传导速度甚至体感诱发电位等检查,外周血维生素 B12 水平正常不能排除笑气中毒可能。需要详细询问病史,以免漏诊或误诊。

参 考 文 献

- [1] Xu SH, Yue H, Li QF, et al. A comparative study between conscious sedation by nitrous oxide inhalation and intravenous sedation with propofol for upper gastrointestinal endoscopy[J]. Zhonghua Xiao Hua Nei Jing Za Zhi, 2014, 31(11): 645-649.
- [2] Layzer RB. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide[J]. Lancet, 1978, 9(2): 1227-1230.
- [3] Kinsella LJ, Green R. Anesthesia paresthetica: Nitrous oxide-induced cobalamin deficiency [J]. Neurology, 1995, 45(8): 1608-1610.

- [4] Peter JP, Holli AH, Robert H. Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19(3): 894-896.
- [5] Marie RM, Le Biez E, Busson P, et al. Nitrous oxide anesthesia-associated myelopathy[J]. *Arch Neurol*, 2000, 57(3): 380-382.
- [6] Mcneely JK, Buczulinski B, Rosner DR. Severe neurological impairment in an infant after nitrous oxide inhalation[J]. *Anesthesiology*, 93(6): 1549-1550.
- [7] Ilniczky S, Jelencsik I, Kenez J, et al. MRI findings in subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia-two cases[J]. *Eur J Neurol*, 2002, 9(1): 101-104.
- [8] Ahn SC, Brown AW. Cobalamin deficiency and subacute combined degeneration after nitrous oxide anesthesia; a case report [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, 86(1): 150-153.
- [9] Nitin KS, MD, Mullin P, et al. Nitrous oxide "whippit" abuse presenting with cobalamin responsive psychosis[J]. *Journal of Medical Toxicology*, 2006, 2(2): 71-74.
- [10] Singer MA, Lazaridis C, Nations SP, et al. Reversible nitrous oxide-induced myeloneuropathy with pernicious anemia: case report and literature review[J]. *Muscle Nerve*, 2008, 37(1): 125-129.
- [11] Alt RS, Morrissey RP, Gang MA, et al. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (N₂O) abuse[J]. *Journal of Emergency Medicine*, 2011, 41(4): 378-380.
- [12] Lin RJ, Chen HF, Ye C, et al. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: case reports [J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2011, 20(2): 129-137.
- [13] Hsu CK, Chen YQ, Lung VZ, et al. Myelopathy and polyneuropathy caused by nitrous oxide toxicity: a case report[J]. *American Journal of Emergency Medicine*, 2012, 30(6): e3-1016.
- [14] Hui Mei Cheng, Jae Hong Park, David Hernstadt. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use. *BMJ Case Rep*, 2013, doi: 10.1136/ber-2012-008509.
- [15] Tsung-Ta C, Chih-Tsung H, Wang WM, et al. Recreational nitrous oxide Abuse-Induced vitamin B12 deficiency in a patient presenting with hyperpigmentation of the skin[J]. *Case Rep Dermatol*, 2013, 9(5): 186-191.
- [16] Ma DQ, Kresak JL, Falchook A, et al. Nitrous oxide abuse and vitamin B12 action in a 20-year-old Woman; a case report[J]. *Lab Med*, 2015, 46(301): 312-315.
- [17] 王丽, 范其江, 董明睿, 等. 滥用笑气中毒致神经系统损害一例[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16(8): 533-537.
- [18] Li HT, Chu NC, Kuo-Hsuan C, et al. Clinical and electrodiagnostic characteristics of nitrous oxide-induced neuropathy in Taiwan[Z]. 2016; 3288-3293.
- [19] Hathout L, El-Saden S. Nitrous oxide-induced B12 deficiency myelopathy: perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B12[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 301(1/2): 1-8.
- [20] Savage S, Ma D. The neurotoxicity of nitrous oxide; the facts and "putative" mechanisms[J]. *Brain Sci*, 2014, 4(1): 73-90.
- [21] Ma DQ, Kresak JL, Falchook A, et al. Nitrous oxide abuse and vitamin B12 action in a 20-year-old Woman; a case report[J]. *Lab Med*, 2015, 46(301): 1-8.
- [22] Maler JM, Seifert W, Hüther G, et al. Homocysteine induces cell death of rat astrocytes in vitro[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 347(2): 85-88.
- [23] Richardson KJ, Shelton KL. N-methyl-D-aspartate receptor Channel blocker-like discriminative stimulus effects of nitrous oxide gas[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 352(1): 156-165.
- [24] 庄微, 蔡晓敏. 高同型半胱氨酸血症与心血管疾病相关性研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(5): 433-435.
- [25] Gürsoy AE, Kolukisa M, Babacan-Yıldız G, et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord due to different etiologies and improvement of MRI findings[Z]. 2013; ID159649.
- [26] Scalabrino G. Cobalamin vitamin B12 in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories[J]. *Exp Neurol*, 2005, 192(2): 463-479.
- [27] 陈敏莫, 雪安. 格林-巴利综合征中枢神经系统损害 10 例分析[J]. *广西医学*, 2006, 28(11): 1787-1788.
- [28] Rio J, Sc N, Ntorem T, et al. Recurrent Guillain-Barre syndrome and CNS demyelination[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63(5): 688-690.
- [29] Gächter C, Petersen JA, Schwarz U, et al. Teaching NeuroImages: variant of Guillain-Barré syndrome with spinal cord involvement[J]. *Neurology*, 2015, 84: e30.
- [30] Morris N, Lynch K, Greenberg SA. Severe motor neuropathy or neuronopathy due to nitrous oxide toxicity after correction of vitamin B12 deficiency[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51(4): 614-616.
- [31] Stabler SP: Clinical Practice. Vitamin B12 deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(2): 149-160.
- [32] Ng J, Ogrady G, Pettit T, Frith R[J]. Nitrous oxide use in first-year students at Auckland University. *Lancet*, 2003, 361(9366): 1349-1350.

(2017-08-04 收稿)