

笑气滥用致脊髓亚急性联合变性 4 例报道及文献复习

陈筱山 薛秀云 马悦 刘志勤 狄政莉

【中图分类号】 R744.6 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)06-0836-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.06.031

一氧化二氮(Nitrous oxide, N_2O),也称“笑气”,是一种无色有甜味的气体,广泛应用于牙科、分娩麻醉、奶油发泡等领域。笑气有引起短暂欣快感(<10 s)的作用,在国外被用于酒吧、音乐节及年轻人聚会等娱乐场合,滥用笑气可以引起贫血、幻觉、周围神经损伤等。2018年3月-2020年5月本科收治4例吸食笑气史的脊髓亚急性联合变性(Subacute combined degeneration of the spinal cord, SCD)患者,现报道如下。

1 临床资料

病例1,男,18岁,无业,因“四肢麻木2周”于2018年3月2日入院。2周前无明显诱因出现四肢远端对称性麻木、乏力,向近段进展,并出现胸闷、乏力,为进一步诊治,收住本院。患者早年辍学,无正当职业,1年前频繁出入酒吧,吸食笑气10余次,约10个气球/次。查体:意识清楚,言语清晰,颅神经未见异常,双下肢肌力V⁻级,四肢末梢痛觉减退,双侧Chaddock征(+),左侧指鼻、指指试验欠稳准,双下肢跟-膝-胫试验完成可, Romberg征(+)。实验室检查:血常规白细胞 $10.64 \times 10^9/L$,中性细胞数 $8.79 \times 10^9/L$,中性细胞比例82.6%;维生素B12 166.1 pg/mL (197~771 pg/mL),同型半胱氨酸60.1 $\mu\text{mol/L}$ (≤ 15 $\mu\text{mol/L}$)。腰穿:脑脊液压力、常规、生化未见异常。肌电图:双侧腓肠神经潜伏期延迟, MCV 减慢, 双胫、双腓肠神经 SCV 减慢, 双腓肠神经 F 波潜伏期延长, 右颈神经 H 波潜伏期延长, 右正中神经潜伏期延迟,提示周围神经病变。颈椎 MR 示 T_2 像 C2-C7 后索高信号(图1、表1)。

病例2,男,22岁,大四学生,因“四肢麻木、行走不稳2周余”于2018年3月28日入院。2周余前出现双手抖动、双足趾末端麻木、行走不稳,逐渐加重,行走时有“踩棉花”感,进展至持物不稳,双下肢无力、行走不稳,跌倒,来本院就诊。半年来频繁至酒吧,吸入笑气7~8次(20~30个气球/次),否认饮酒史,吸烟7年,日均10支,食量可,偏食(不吃青菜、肥肉)。查体:意识清楚,言语清晰,蹒跚步态,步基增宽,颅神经未见异常,双下肢肌力V级,双下肢位置觉、运动觉、振动觉减退,双侧病理征(-),双侧跟-膝-胫试验不稳、不准, Romberg征(+)。实验室检查:血常规红细胞 $4.07 \times 10^{12}/L$;谷丙转氨酶129 U/L,谷草转氨酶44 U/L,乳酸脱氢酶274 U/L,同型半胱氨酸39.7 $\mu\text{mol/L}$ (≤ 15 $\mu\text{mol/L}$);

维生素B12 106.6 pg/mL (197~771 pg/mL)。自身免疫、血沉、肿瘤系列、输血前检查、甲状腺功能未见异常。肌电图:被检神经(除外双侧尺神经) MCV 均减慢,提示周围神经病变。颈椎 MR 示 T_2 像 C2-C7 脊髓后索高信号(图1、表1)。

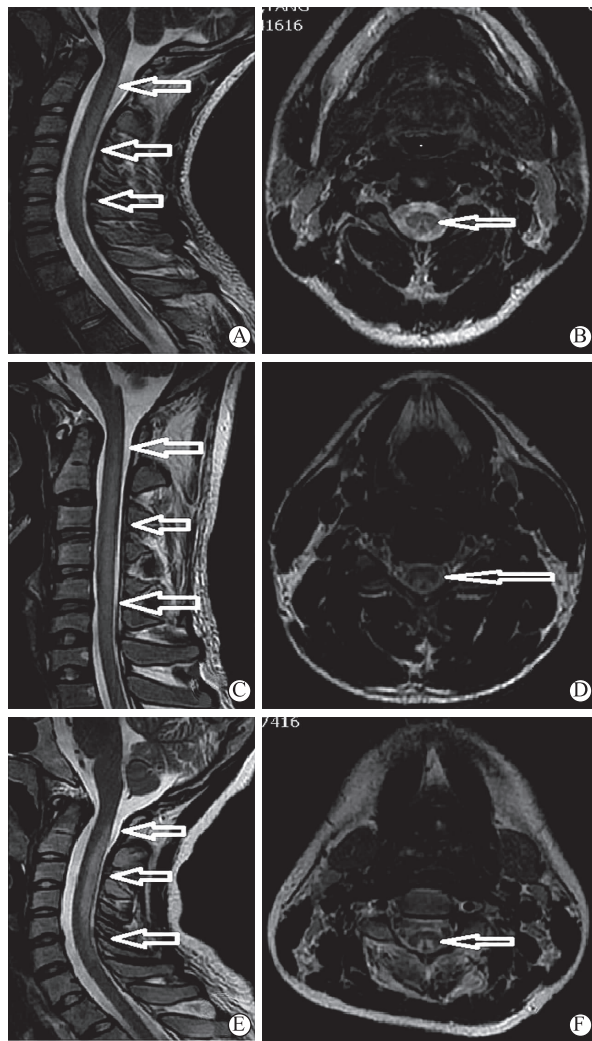


图1 笑气致SCD病例的颈椎MR A-B为病例1颈椎矢状位、轴位 T_2 像 C2-C7 后索高信号;C-D为病例2颈椎矢状位、轴位 T_2 像 C2-C7 脊髓索高信号;E-F为病例4颈椎矢状位、轴位 T_2 像 C2-C7 脊髓索高信号

病例3,女,19岁,无业,因“行走不稳10余d,行走困难加重8d”于2020年2月4日入院。10余d前出现行走、站

立不稳,伴肢体麻木、胸闷,自行口服甲钴胺片未见缓解,8 d 前行走不稳加重,站立困难,无肢体抽搐,来本院就诊。3 月余前间断吸食笑气(1 次/间隔 1~2 d,1~6 罐/次,每罐约 1 L)。查体:意识清楚,言语清晰,颅神经未见异常,双侧位置觉、震动觉减退,双侧腱反射(++)对称,左侧 Babinski 征(+),双侧指鼻、跟-膝-胫试验笨拙,Romberg 征不合作。实验室检查:同型半胱氨酸 20.7 $\mu\text{mol/L}$ ($\leq 15 \mu\text{mol/L}$),维生素 B12 558.1 pg/mL (197~771 pg/mL),叶酸 5.32 ng/L (3.89~26.8 ng/L)。血常规、肿瘤标志物等未见异常。肌电图:双侧正中神经及尺神经运动传导、感觉传导速度均减慢,左侧腓神经运动传导波幅低,双侧腓神经及胫神经运动传导速度减慢,腓浅神经感觉传导速度减慢。颈椎、胸髓 MR 示 C1-T12 平面脊髓肿胀,呈广泛性条状明显强化信号改变,以后索为主(图 2、表 1)。

病例 4,女,18 岁,无业,因“行走不稳 1 周余”于 2020 年 5 月 9 日入院。1 周余前感双上肢无力,行走不稳,逐渐加重,行走困难,出现行走时跌倒,需扶物或搀扶方能行走,伴四肢麻木,自服“甲钴胺”后症状无缓解,来本院就诊。入院 2 周前大量吸食笑气(连续 10 d,10 余罐/d)。查体:意识清楚,言语清晰,站立困难,步基增宽,行走摇摆,颅神经未见异常,双侧腱反射(+)对称,双侧 Babinski 征(-),双侧指鼻、指指实验欠稳准,双侧跟膝胫试验欠稳准,Romberg 征(+).实验室检查:RBC $3.36 \times 10^{12}/\text{L}$,HGB 104 g/L ,PLT $356 \times 10^9/\text{L}$,同型半胱氨酸 14.5 $\mu\text{mol/L}$ ($\leq 15 \mu\text{mol/L}$),维生素 B12 1422 pg/mL (197~771 pg/mL),叶酸 14.62 ng/L (3.89~26.8 ng/L)。肌电图:双侧腓、胫神经,右尺神经 MCV 减慢,提示周围神经病变。颈椎 MR 示 C1-C6 脊髓后索高信号(图 1、表 1)。

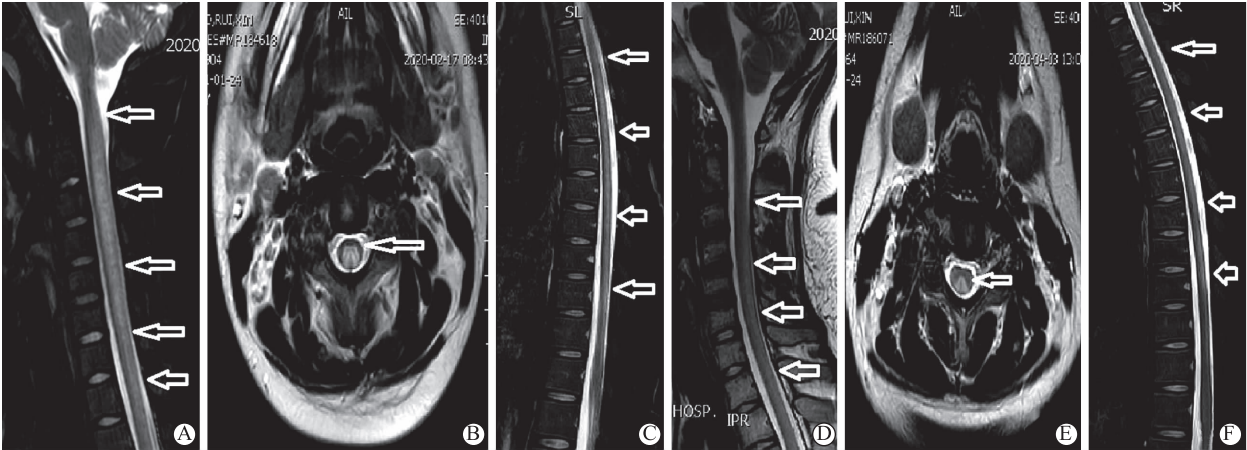


图 2 病例 3 颈椎+胸椎 MR A-C 为颈椎矢状位、轴位胸椎 MR 矢状位 T₂像 C1-T12(颈 1-胸 12)脊髓后索、侧索高信号; D-F 为治疗 2 月后颈椎矢状位、轴位胸椎 MR 矢状位 T₂像 C1-T12 脊髓后索、侧索高信号

表 1 笑气致脊髓亚急性联合变性的病例特点

病例	性别	年龄(岁)	主要症状	神经系统查体	实验室检查		肌电图	MR	N ₂ O 吸食史
					VitB12 (pg/mL)	HCY ($\mu\text{mol/L}$)			
1	男	18	四肢麻木	四肢末梢痛觉减退,双侧 Chaddock 征(+),左侧指鼻、指指试验欠稳准,跟-膝-胫试验完成可,Romberg 征(+)	166.1	60.1	双侧腓肠神经 MCV 减慢,双胫、双腓肠神经 SCV 减慢,双腓肠神经 F 波潜伏期延长,右正中神经潜伏期延迟	C2-C7 后索	10 余次,约 10 个气球/次
2	男	22	四肢麻木、行走不稳	蹒跚步态,步基增宽,双下肢位置觉、运动觉、振动觉减退,跟-膝-胫试验欠稳准,Romberg 征(+)	106.6	39.7	被检神经(除双侧尺神经) MCV 均减慢	C2-C7 后索	7~8 次(20~30 个气球/次)
3	女	18	行走不稳、四肢麻木	位置觉、震动觉减退,左侧 Babinski 征(+),指鼻、跟-膝-胫试验笨拙,Romberg 征不合作	558.1	20.7	双侧正中神经、尺神经 MCV、SCV 均减慢。左侧腓神经运动传导波幅低,双侧腓神经及胫神经 MCV 减慢,腓浅神经 SCV 减慢	C1-T12 后索、侧索	3 月余(1 次/间隔 1~2 d,1~6 罐/1 次,每罐约 1 L)
4	女	19	行走不稳、四肢麻木	步基增宽,行走摇摆,位置觉、震动觉减退,双侧腱反射(+)对称,指鼻、指指试验欠稳准,跟-膝-胫试验笨拙,Romberg 征(+)	1422	14.5	双侧腓、胫神经,右尺神经 MCV 减慢	C1-C6 后索	10 d,约 10 余罐/d

2 讨论

笑气与 30% 氧气混合用于口腔科、助产、急救时麻醉,具有麻醉持续时间短、作用迅速的优势。由于笑气可能抑制 NMDA 受体的作用机制,有引起短暂欣快感和致幻觉的作用而被作为娱乐性气体,在青年群体中逐渐流行起来。全球药物调查(Global drug survey, GDS)对 20 个国家 100 000 名使用成瘾药物者的调查表明, N_2O 在娱乐性药物使用中排第 7 位,在英国的夜店使用率达到 48%,排名第 4 位。在英国笑气是仅次于大麻的第二位娱乐性药物。笑气多以笑气罐(8 g/罐)的形式液态保存,在奶泡枪的作用下笑气以气体的形式充入气球(每罐约充 10 个气球)。在国外的病例中每次笑气使用量 10~100 罐,当使用量>10 罐时有显著持久神经损伤的风险。

笑气滥用导致脊髓亚急性联合变性的文献以病例报道居多。国内报道的病例较少,且多为海外归国人员,在国外有笑气滥用病史。本研究报道的 4 例均为青年患者,2 例入院 1 年内有笑气接触史,每次接触量 1~3 罐,接触次数累计 8~10 余次,吸食笑气量低于文献报道;2 例在入院前 3 月内短期、大量吸食笑气。该 4 例患者否认吸食毒品、酗酒、消化系统病史,饮食均衡,腰穿脑脊液正常,排除了感染等导致脊髓亚急性联合变性的可能。本研究认为患者脊髓亚急性联合变性与吸食笑气相关。

Keddi 报道了 10 例 N_2O 导致 SCD 的患者,10 例下肢感觉异常,其他包括共济失调步态、跌倒、Romberg 征、假性手足徐动症、Lhermitte's 征等。也有 N_2O 导致周围神经损伤的报道。一项 91 例患者的荟萃分析表明,笑气滥用导致最常见的疾病包括脊髓亚急性联合变性、周围神经病、多发性周围神经病和脊髓病。常见的症状包括麻木(32 例)、感觉异常(31 例)和肢体无力(27 例)。有患者出现步态异常和共济失调、行走困难、跌倒甚至死亡。本研究报道的 4 例患者均出现四肢麻木、行走不稳、无力,其中病例 3、病例 4 行走困难、跌倒,深感觉障碍,共济障碍,病例 1、3 病理征阳性。4 例患者 MR 均出现脊髓后索 T_2 像高信号表现,矢状位可见脊髓后索明显高信号,轴位见典型倒 V 字征、“兔耳征”,以颈段脊髓后索为主。其中,病例 3 四肢麻木、行走不稳较重,病灶广泛,累及颈髓、胸髓后索及侧索,分析可能与其接触笑气时

间长、量大相关。肌电图检查 4 例均出现 SCV、MCV 减慢,提示周围神经损伤,这与文献报道相符^[8]。

维生素 B12 作为重要的辅因子,以腺苷钴胺的形式参与甲基丙二酸单酰-CoA 向琥珀酸-CoA 的转化,以甲钴胺的形式参与同型半胱氨酸向蛋氨酸、S-腺苷蛋氨酸的转化,参与髓鞘的甲基化和磷酸化。 N_2O 导致维生素 B12 钴离子的氧化损伤,使维生素 B12 降低或处于失活状态,失活的维生素 B12 导致转化障碍,使血清中甲基丙二酸(Methylmalonic acid, MMA)和同型半胱氨酸(Homocystine, HCY)水平升高,再导致核蛋白甲基化受损,造成髓鞘脱失、轴突变性。本研究报道的 4 例患者,1 例出现轻微贫血,其余 3 例无贫血,1 例维生素 B12 水平降低,其余 3 例维生素 B12 水平正常,分析与患者自行口服甲钴胺相关,3 例出现同型半胱氨酸水平升高,结合既往笑气接触史,以上改变与笑气影响维生素 B12 代谢相关。病例 3、4 检测维生素 B12 水平正常或升高,追问病史患者在入院前自行口服维生素 B12。对于维生素 B12 水平正常的患者,检测血清同型半胱氨酸水平外,血清 MMA 水平升高可以反映“功能性”维生素 B12 的水平,即维生素 B12 的失活水平。

针对 N_2O 影响维生素 B12 代谢的病因,治疗首先教育患者停止接触笑气,补充维生素 B12 如甲钴胺、羟钴胺素等,同时补充蛋氨酸、叶酸以提高蛋氨酸合成酶的活性,促进神经损伤的恢复。其预后与脊髓病变损伤程度相关,而无感觉损伤、Romberg 征、病理征阴性的患者完全恢复率高。本研究的 4 例患者停止接触 N_2O ,给予甲钴胺注射液静脉或肌肉注射(1000 ug/d),出院时改为甲钴胺片口服(500 ug, tid),出院时肢体麻木、行走不稳缓解,未出现跌倒。病例 3 治疗 1 月后来本院复查,行走不稳明显改善,颈髓、胸髓侧索、后索高信号范围减小(图 2)。

综上所述,笑气滥用可以引起贫血、脊髓损伤及周围神经病等,以 SCD 报道居多,笑气吸食时间、吸食量与 SCD 症状、体征严重程度呈正相关。在我国青年群体笑气滥用的病例逐渐增多。因此,对于青年 SCD 患者,应全面详细的询问病史、完善相关检查,对于明确 SCD 病因和治疗具有积极的作用。

(2020-06-17 收稿)

欢迎投稿 欢迎征订 欢迎垂询广告业务