

# “笑气”中毒导致神经系统损害 4 例 并文献复习

于文慧 李德雨 席天阳 何志义

**【摘要】 目的** 探讨笑气中毒的临床表现、影像学特点、鉴别诊断及治疗。**方法** 收集本院诊治的 4 例笑气中毒患者的临床资料,结合国外文献报道 12 例,国内文献报道 1 例,对共计 17 例患者的临床表现、影像学特点、鉴别诊断及治疗等进行分析。**结果** 17 例患者中表现为肢体麻木 14 例、深感觉障碍 12 例、肢体无力,疲倦 8 例,共济失调 7 例。影像学上表现为类似于脊髓亚急性联合变性的倒“V”字型,伴或不伴维生素 B12 缺乏。经过停止接触笑气,及时肌肉注射或口服维生素 B12 以及甲基强的松龙静脉滴注,通常可以在数周至数月内恢复正常。**结论** 笑气中毒导致神经系统损害的患者日益增加,临床医生要掌握其临床特点,并进行合理诊治。

**【关键词】** 一氧化二氮中毒 脊髓亚急性联合变性 维生素 B12 缺乏

**【中图分类号】** R595.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)05-0556-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.05.016

**The clinical analysis of 4 cases of nitrous oxide intoxication caused nervous system impairment and review of the literature** Yu Wenhui, Li Deyu, Xi Tianyang, et al. Department of Neurology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 100050

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical manifestations, radiological features, differential diagnosis and treatment of nitrous oxide intoxication. **Methods** Four nitrous oxide intoxication cases admitted to our department with clinical data were analyzed, the literatures were reviewed, the clinical manifestations, imaging features and differential diagnosis were analyzed. **Results** At present, 12 cases reported abroad, 1 case reported domestically, and 4 cases treated in our department, a total of 17 cases. Among the 17 patients, there were 14 cases with body numbness, there were 12 cases with proprioception impairment, there were 8 cases with weakness of limb or fatigue, and there were 7 cases with ataxia. Imaging was characterized by “V” type, with or without vitamin B12 deficiency, which was similar to subacute combined degeneration of spinal cord. After a cessation of contact with nitrous oxide, patient would return to normal within weeks or months, if a timely muscle injection or oral administration of vitamin B12, methylprednisolone 80mg once daily intravenous infusion were added. **Conclusion** Nitrous oxide increasingly caused the addict with nervous system injury, and the clinician should master its clinical characteristics and conduct reasonably.

**【Key words】** Nitrous Oxide Intoxication Subacute combined degeneration Vitamin B12 deficiency

一氧化二氮( $\text{N}_2\text{O}$ ) 又称“笑气”,是一种临床常用麻醉诱导剂。因吸食后的欣快感而在娱乐场所被滥用,但长期大量吸食可导致神经功能缺损。近年来,国外文献曾报道多例笑气中毒导致的脊髓损害,认为笑气的长期接触可导致类似于脊髓亚急性联合变性(Subacute combined degeneration of spinal cord, SCD)的脊髓改变;我国王丽等<sup>[1]</sup>报道过 1 例笑气中毒导致的精神症状、认知障碍和周围神经损伤。本研究就本

科近几个月来共发现 4 例吸食“笑气”患者,现报道如下,并结合国内外文献进行复习。

## 1 临床资料

例 1, 患者, 男, 30 岁, 以“四肢无力麻木 4 d”为主诉于 2017 年 7 月 11 日收入院。4 d 前无明显诱因出现四肢麻木无力, 行走困难, 走路不稳, 需搀扶行走, 以上楼梯时为著。患者自述不能闭目洗脸。患者 1 年前开始吸食笑气, 每次吸食约 200 瓶, 每周 2 次, 共吸食笑气达 1 年余。患者发病以来无发热、头痛、头昏、意识障碍、抽搐发作、恶心、呕吐、视物不

清、视物成双、耳鸣、饮水呛咳及吞咽困难。精神状态可,饮食、睡眠可,大小便正常,近期体重无明显减轻。患者曾于 2008 年面瘫,针灸后痊愈。曾于 2013~2014 年于娱乐场所服用“小药水”(自述含有麻黄碱、可卡因等成分)。否认高血压病、冠心病、糖尿病病史。入院检查体:神志清醒,查体合作,言语正常,发音正常;双瞳孔等大正圆, $D \approx 3.0 \text{ mm}$ ,光反应灵敏;双眼向各方向运动充分,无眼震;双侧额纹以及鼻唇沟对称,软腭及悬雍垂居中,咽反射正常,伸舌居中;无颈强;左上肢肌力 IV 级,左下肢肌力 IV 级,右上肢肌力 IV 级,右下肢肌力 IV 级,肌张力正常;Babinski 征(L: -, R: -);深感觉障碍,腰 1 以下出现痛觉减退;指鼻试验双侧稳准;跟膝胫试验双侧稳准。腰椎 MRI 平扫+增强:腰椎生理曲度变直,腰 2~5 椎间盘轻度膨出,腰 5-骶 1 椎间盘突出。电生理检查:(1)右尺神经 F 波出现率及传导速度正常;(2)左胫神经 H 反射未引出,M 波潜伏期正常;右胫神经 H 反射未引出,M 波潜伏期延长;(3)右正中神经运动神经传导速度减慢;右腓总神经运动神经传导速度减慢,诱发电位波幅降低;右胫神经运动神经传导速度减慢,远端潜伏期延长,诱发电位波幅降低;右尺神经运动神经传导速度正常;(4)右正中神经(指 3 刺激)、右尺神经、右腓肠神经感觉神经传导速度减慢。铁蛋白测定: $317.20 \mu\text{g/L}$ ( $13 \sim 150 \mu\text{g/L}$ ),叶酸测定: $5.20 \text{ nmol/L}$ ( $8.83 \sim 60.80 \text{ nmol/L}$ ),血清维生素 B12 测定: $>1476.00 \text{ pmol/L}$ ( $145 \sim 637 \text{ pmol/L}$ )。血清同型半胱氨酸测定: $24.08 \mu\text{mol/L}$ ( $4.44 \sim 13.56 \mu\text{mol/L}$ )。血细胞分析:平均红细胞体积  $92.2 \text{ fl}$ ( $82.0 \sim 100.00 \text{ fl}$ )。血常规、肝功能、肾功能、电解质等未见异常。考虑患者为“笑气”中毒导致神经系统损害,予维生素 B1 100 mg+腺苷钴胺 1.5 mg,疗程 9 d。甲基强的松龙 80 mg,疗程 7 d,出院后改为醋酸泼尼松 30 mg 口服。患者出院 1 个月后随访仍有双手麻木,已恢复正常工作和生活。

例 2,患者,男,22 岁,无业,以“四肢无力半月余”为主诉于 2017 年 7 月 25 日收入院。2 周前患者逐渐出现双下肢无力伴麻木,行走费力,4 d 前逐渐出现双手笨拙伴大小便障碍。患者 3 月前开始吸食“笑气”,每日吸食 900 余瓶。于外院行颈椎及胸椎 MRI 增强:颈髓内异常信号,脱髓鞘病变可能性大,颈 7 椎体异常信号。给予患者营养脑神经治疗,上述症状未见好转,为求进一步诊治入院。患者发

病以来发热,体温最高达  $38.5^\circ\text{C}$ ,无头痛、头昏、意识障碍、抽搐发作、恶心、呕吐、视物不清、视物成双、耳鸣、饮水呛咳及吞咽困难。精神萎靡,饮食、睡眠差,大小便障碍,近期体重无明显减轻。否认高血压病、冠心病、糖尿病病史。有夜游史。入院后查体:精神萎靡,查体合作,言语正常,发音正常;双瞳孔等大正圆, $D \approx 3.0 \text{ mm}$ ,光反应灵敏;双眼向各方向运动充分,无眼震;余颅神经未见异常;颈强阴性;左上肢肌力 III 级,左下肢肌力 I 级,右上肢肌力 IV 级,右下肢肌力 I 级,四肢肌张力正常;Babinski 征(L: +, R: +);胸 3 平面以下痛觉减退,双上肢呈手套样痛觉减退,深感觉障碍;指鼻试验无法配合,跟膝胫试验无法配合。颅脑 MRI 平扫+增强:脑实质未见明显异常。DWI:脑内未见弥散受限改变。颈椎核磁共振平扫+增强:颈 2~6 水平脊髓长  $T_2$  信号改变,脱髓鞘性病变可能性大(图 1)。神经电生理检查:(1)右正中神经、右尺神经运动神经传导速度明显减慢,远端潜伏期延长;右腓总神经、右胫神经运动神经传导速度明显减慢,远端潜伏期延长,诱发电位波幅明显降低,且波形离散;(2)右正中神经、右胫神经感觉神经传导速度减慢;右腓肠神经感觉神经传导速度正常;(3)右尺神经 F 波传导速度减慢,出现率正常。类风湿因子: $<20.00 \text{ IU/mL}$ ( $0 \sim 15.00 \text{ IU/mL}$ ),抗链球菌溶血素 O: $199.00 \text{ IU/mL}$ ( $0 \sim 125.00 \text{ IU/mL}$ ),C-反应蛋白测定: $105.00 \text{ mg/L}$ ( $0.00 \sim 5.00 \text{ mg/L}$ )。梅毒螺旋体特异抗体测定: $29.77 \text{ S/CO}$ ( $<1.00 \text{ S/CO}$ )。脑脊液梅毒螺旋体抗体: $3.76 \text{ S/CO}$ ( $<1.00 \text{ S/CO}$ )。脑脊液快速血凝反应素试验:弱阳性。脑脊液常规检查:脑脊液总蛋白  $430 \text{ mg/L}$ ( $120 \sim 600 \text{ mg/L}$ ),脑脊液葡萄糖  $4.2 \text{ mmol/L}$ ( $2.2 \sim 3.9 \text{ mmol/L}$ ),脑脊液氯  $124 \text{ mmol/L}$ ( $120 \sim 132 \text{ mmol/L}$ ),细胞数  $20 \times 10^6/\text{L}$ ( $0 \sim 8 \times 10^6/\text{L}$ ),多核细胞 65%,单个核细胞 35%。血清同型半胱氨酸测定: $23.91 \mu\text{mol/L}$ ( $4.44 \sim 13.56 \mu\text{mol/L}$ )。平均红细胞体积: $99.1 \text{ fl}$ ( $82.0 \sim 100.00 \text{ fl}$ )。铁蛋白测定: $633.2 \mu\text{g/L}$ ( $13 \sim 150 \mu\text{g/L}$ ),叶酸测定: $5.53 \text{ nmol/L}$ ( $8.83 \sim 60.80 \text{ nmol/L}$ ),血清维生素 B12 测定: $1133.00 \text{ pmol/L}$ ( $145 \sim 637 \text{ pmol/L}$ )。血常规、肝功能、肾功能、电解质等未见异常。考虑患者为“笑气”中毒导致神经系统损害,予患者甲基强的松龙 500 mg,疗程 1 d,随后减为 80 mg,疗程 7 d,随后减为 40 mg,疗程 14 d,同时予维生素 B1 100 mg+腺苷钴胺 1.5 mg,共计 23 d。患

者治疗第7 d精神状态明显好转,出院时左上肢肌力Ⅲ级,左下肢肌力Ⅱ级,右上肢肌力Ⅳ级,右下肢肌力Ⅱ级。患者出院1个月后随访仍有双手麻木及肢体活动不灵,搀扶可独立行走,未恢复正常工作和生活。

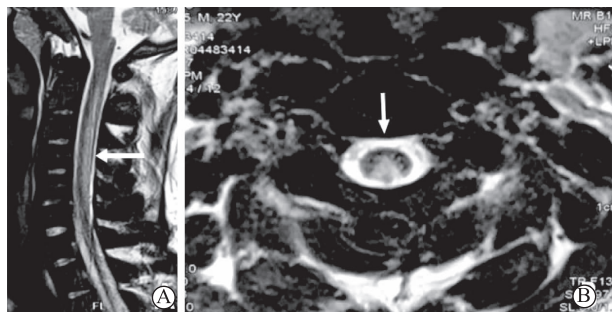


图1 A、B为颈椎MR示颈2~6水平脊髓粗大,偏后部条片状长 $T_2$ 信号改变(如箭头所示),边界模糊;轴位呈典型“八字”型的 $T_2$ 高信号(例2)

例3,患者,男,26岁,以“四肢麻木20余d,上肢麻木加重3d”为主诉于2017年9月25日收入院。患者20d前无明显诱因出现四肢麻木,走路有踩棉花感,自述鞋掉了不知道。3d前患者自觉上肢麻木程度加重,伴无力。患者3个月前开始吸食笑气,每日吸食大约100余瓶,共吸食笑气达3个月余。患者发病以来无发热、头痛、头昏、意识障碍、抽搐发作、恶心、呕吐、视物不清、视物成双、耳鸣、饮水呛咳及吞咽困难。精神状态可,饮食、睡眠可,大小便正常,近期体重无明显减轻。否认高血压病、冠心病、糖尿病病史。入院查体:神志清醒,查体合作,言语正常,发音正常;双瞳孔等大正圆, $D \approx 3.0$  mm,光反应灵敏;双眼向各方向运动充分,无眼震;余颅神经查体未见异常;颈强阴性;左上肢肌力Ⅳ级,左下肢肌力Ⅳ级,右上肢肌力Ⅴ级,右下肢肌力Ⅴ级,四肢肌张力正常;Babinski征(L: -, R: -);双下肢轻触觉减弱,痛觉查体未见确切异常,深感觉障碍;指鼻试验双侧稳准,跟膝胫试验双侧稳准。颈椎MR平扫:颈髓内信号异常,颈髓后索 $T_2$ 高信号。符合脊髓亚急性联合变性的影像学表现(图2)。神经电生理检查:(1)神经源性损害;(2)周围神经病变可能性大(双胫神经感觉传导速度下降,双正中神经感觉传导速度下降,双尺神经感觉传导速度下降)。叶酸:27.00 nmol/L(8.83~60.80 nmol/L),血清维生素B12:170.70 pmol/L(145~637 pmol/L),铁蛋白:491.50H  $\mu$ g/L(13~150  $\mu$ g/L)。脑脊液常规

检查:脑脊液总蛋白854 mg/L(120~600 mg/L),脑脊液葡萄糖3.2 mmol/L(2.2~3.9 mmol/L),脑脊液氯120 mmol/L(120~600 mg/L),细胞数 $5 \times 10^6$ /L( $0 \sim 8 \times 10^6$ /L),多核细胞20%,单个核细胞80%。血清同型半胱氨酸测定:16.14  $\mu$ mol/L(4.44~13.56  $\mu$ mol/L)。血细胞分析:平均红细胞体积92.1 fL(82.0~100.00 fL)。考虑患者为“笑气”中毒导致神经系统损害,予甲基强的松龙40 mg,疗程9 d,同时予维生素B1 100 mg+腺苷钴胺1.5 mg。出院1个月后随访仍有双手麻木,已恢复正常工作和生活。

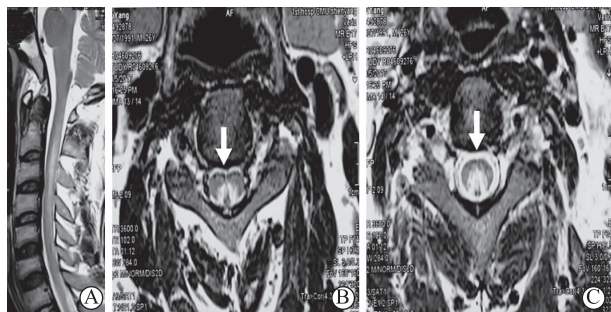


图2 A为颈椎MR示髓内偏后条带状长 $T_2$ 信号;B、C为轴位呈典型“八字”型的 $T_2$ 高信号(例4)

例4,患者,女,18岁,以“双下肢乏力10d”为主诉于2017年10月5日收入院。10d前逐渐出现眼神呆滞、神志稍惚后逐渐出现双下肢疼痛伴走路乏力加重,走路需人搀扶;后继续出现手部、腰部至脚部发麻、双下肢无力、无法站立、大小便费力加重。患者于1个半月前开始吸食“笑气”,每次吸食大约100余瓶,共吸食笑气达1个月余。患者发病以来精神状态可,饮食睡眠可,大小便稍费力,小便一过性障碍,近期体重无明显变化。否认高血压病、冠心病、糖尿病病史。入院查体:神志清醒,查体合作,言语正常,发音正常;双瞳孔等大正圆, $D \approx 3.0$  mm,光反应灵敏;双眼向各方向运动充分,无眼震;双侧额纹以及鼻唇沟对称,软腭及悬雍垂居中,咽反射正常,伸舌居中;颈强阴性;双上肢肌力Ⅴ级,双下肢肌力Ⅳ级,四肢肌张力正常;Babinski征(L: -, R: -);深感觉障碍,膝盖以下痛觉减退,余未见明显异常;指鼻试验左侧欠稳准,跟膝胫试验左侧欠稳准。颅脑MR平扫:脑内多发小缺血灶。颈椎MR平扫+增强:颈椎生理曲度变直,C2~6椎间盘轻度膨出;颈段脊髓长 $T_2$ 信号,脊髓炎。胸椎MR平扫+增强:T3~4椎间隙变窄,髓内斑片状长 $T_2$ 信号,

脱髓鞘病变(图 3)。神经电生理检查:(1)左右腓总神经运动神经传导速度正常,远端潜伏期延长,诱发电位波幅明显降低,左右胫神经运动神经传导速度正常,诱发电位波幅明显降低;(2)右正中神经、尺神经运动神经传导速度正常;(3)右正中神经、尺神经、腓肠神经、胫后神经感觉神经传导速度正常;(4)右尺神经 F 波传导速度正常,出现率正常。平均红细胞体积106.7 fL (82.0~100.00 fL)。血清肿瘤标志物:癌胚抗原(CEA)2.15 ng/mL (0.00~4.30 ng/mL),甲胎蛋白1.37 ng/ml (0~7.00 ng/mL),糖类抗原(CA125)18.63 U/mL (0.00~35.00 U/mL),糖类抗原(CA153)11.23 U/mL (0~25.00 U/mL),糖类抗原(CA199)41.40 U/mL (0.00~27.00 U/mL)。铁蛋白测定:32.97  $\mu$ g/L (13~150  $\mu$ g/L),叶酸:12.58 nmol/L (8.83~60.80 nmol/L),血清维生素 B12 测定:322.00 pmol/L (145~637 pmol/L)。风湿三项:类风湿因子2.40 IU/mL (0~15.00 IU/mL),抗链球菌溶血素 O:218.50 IU/mL (0~125.00 IU/mL),C-反应蛋白测定:3.20 mg/L (0.00~5.00 mg/L)。抗核抗体测定 ANA + +1:80。余风湿指标、肝功能、肾功能、血电解质等未见异常。考虑患者为“笑气”中毒导致神经系统损害,予甲基强的松龙 80 mg,疗程 7 d,同时予维生素 B1 100 mg + 腺苷钴胺1.5 mg。出院 1 个月后随访仍遗留脚掌麻木,已可独自行走,恢复正常学习生活(表 1)。

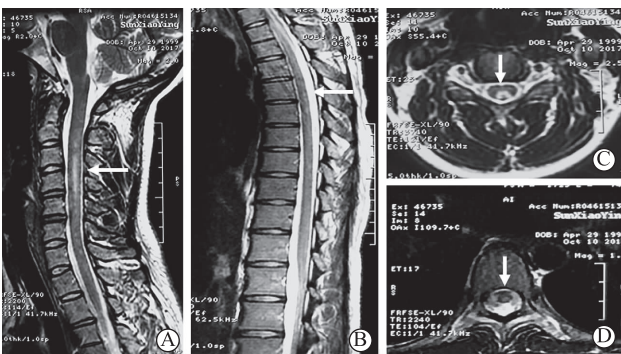


图 3 A、C 为颈椎 MR 示颈 2~5 椎体水平脊髓条片状长 T<sub>2</sub> 信号(如箭头所示),轴位呈典型“八字”型的 T<sub>2</sub> 高信号;B、D 为胸椎 MR 示髓内少量斑片状长 T<sub>2</sub> 信号(如箭头所示),轴位呈典型“八字”型的 T<sub>2</sub> 高信号(例 3)

2 讨论

一氧化二氮(N<sub>2</sub>O,Nitrous oxide)又称“笑气”,是一种氧化剂,无色,有甜味。在室温下稳定,有轻微麻醉作用,并能致人发笑,感到轻松、快乐甚至产生幻觉,故称为笑气。其麻醉作用于 1799 年由英国化学家汉弗莱·戴维发现。最早应用于口腔科手术,因全麻效果差,常与氟烷、甲氧氟烷、乙醚或静脉全麻药合用,在体内不经任何生物转化或降解,绝大部分仍以原药随呼气排出体外,仅少量由皮肤蒸发,无蓄积作用。吸入体内只需要 30~40 s 即产生镇痛作用,镇痛作用强而麻醉作用弱,受术者处于清醒状态(而不是麻醉状态),避免了全身麻醉并发症,手

表 1 17 例笑气中毒患者的临床资料

病例 编号	参考 文献	性别	年龄 (岁)	临床表现	影像学表现	VB12 水平
1	本研究例 1	男	30	四肢无力麻木,深、浅感觉障碍	未见异常	>1476(pmol/L)(正常值 145~637 pmol/L)
2	本研究例 2	男	22	四肢无力,深、浅感觉障碍	颈 2~6 水平脊髓长 T <sub>2</sub> 信号	1133 pmol/L(正常值 145~637 pmol/L)
3	本研究例 3	男	26	四肢麻木,深感觉障碍	颈髓内 T <sub>2</sub> 高信号	170.7 pmol/L(正常值 145~637 pmol/L)
4	本研究例 4	女	19	双下肢乏力,深浅感觉障碍	颈、胸段脊髓长 T <sub>2</sub> 信号	322 pmol/L(正常值 145~637 pmol/L)
5	1	男	22	双手麻木,步态不稳	颈髓后索 T <sub>2</sub> 高信号	222 pg/mL(正常低值)
6	2	女	20	四肢麻木、无力,排尿困难	颈 2~6 平面后索高信号影	165 pmol/L(正常值 55~147 pmol/L)
7	3	女	27	共济失调、感觉异常,尿潴留	脊髓后索 T <sub>2</sub> 高信号	683 pg/mL(正常值 210~950 pg/mL)
8	4	女	20	双手麻木,走路困难,后背痛	胸髓后索 T <sub>2</sub> 高信号	126 pg/mL(正常值 243~894 pg/mL)
9	6	男	22	步态不稳,双脚麻木	全脊髓信号未见异常	138 pg/mL(正常值 250~900 pg/mL)
10	7	男	24	四肢的麻木和刺痛,记忆力下降	未见异常	312 pg/mL(正常值 193~982 pg/mL)
11	9	男	24	四肢远端麻木、无力	颈 2~6 脊髓后索高信号	149 pg/mL(正常范围未详述)
12	9	女	18	双下肢麻木,步态不稳	颈 2~6 脊髓后索高信号	275 pg/mL(正常值 179~1132 pg/mL)
13	9	女	20	双下肢无力、麻木	颈 2~7 脊髓后索高信号	237 pg/mL(正常值 179~1132 pg/mL)
14	12	女	22	双脚刺痛感,平衡障碍	颈 2~5 脊髓后索高信号	76 pmol/L(正常值 140~770 pmol/L)
15	13	女	28	四肢麻木,疲倦,走路困难	颈 3~胸 1 脊髓后索高信号	367 pg/mL(正常值 211~911 pg/mL)
16	14	男	19	进行性加重四肢麻木、步态不稳	颈髓 T <sub>2</sub> 高信号	156 pg/mL(正常值 246~900 pg/nL)
17	15	男	31	四肢无力麻木、刺痛	颈髓后索 T <sub>2</sub> 高信号	127 pg/mL(正常值 200~900 pg/nL)



术后恢复快。除应用于医疗,一氧化二氮还被广泛应用于增加车辆的速度和作为火箭的氧化剂。因其广泛的用途,在市场上可以买到罐装的一氧化二氮,导致社会上一些青年吸食笑气以寻求刺激。据文献报道,每年大约有 80 万青年人吸食笑气<sup>[1]</sup>,大量吸食笑气会引起低血压、肺损伤甚至因缺氧而窒息。

笑气不刺激呼吸道,不与血红蛋白结合,以物理形态溶解于血液中。定期摄入笑气可导致缺氧,继而引起高血压、晕厥,甚至突发心脏病;长期接触笑气可以引起贫血和神经系统损害<sup>[2]</sup>。近 20 余年国外文献报道多例笑气导致脊髓疾病的病例,认为吸食笑气与维生素 B12 缺乏性脊髓病相关<sup>[3-4]</sup>,国内仅有 1 例相关报道。本研究所收集患者中均表现为肢体无力,存在浅感觉减退且伴有不同程度的锥体束征,明显深感觉异常,类似于脊髓亚急性联合变性的典型临床特点。

维生素 B12, 又称钴胺素 (co, cobalamin)。Banks 等<sup>[5]</sup>在 1968 年率先报道由于一氧化二氮吸入导致维生素 B12 缺乏的机制:一氧化二氮通过氧化钴使维生素 B12 钝化。然而这一机制很快被推翻。目前认为维生素 B12 在机体内具有生理活性的两种形式为甲基钴胺素和 5'-脱氧腺苷钴胺素,其中甲基钴胺素作为 5-甲基四氢叶酸-同型半胱氨酸-甲基转移酶(蛋氨酸合成酶)的辅助因子,使甲基四氢叶酸转变为四氢叶酸,再将同型半胱氨酸转变为甲硫氨酸(蛋氨酸),维持神经髓鞘的产生与代谢<sup>[4]</sup>。然而,血清维生素 B12 水平正常不能排除体内维生素 B12 缺乏或失活。血清同型半胱氨酸和甲基丙二酸升高可能比维生素 B12 缺乏出现得更早,二者的升高对诊断高度敏感,是更有价值的临床诊断指标,在本研究 17 例患者中 11 例出现了不同程度的血清同型半胱氨酸和/或甲基丙二酸升高,比例高达 64.7%。多位学者指出血清同型半胱氨酸水平升高可间接反映体内维生素 B12 缺乏,而且比血清维生素 B12 的下降出现更早,敏感性更高<sup>[2-6]</sup>。本研究的 2 例患者均未出现血清中维生素 B12 的异常,而是出现了同型半胱氨酸的升高,是维生素 B12 缺乏的有利佐证。Tatum 等<sup>[10]</sup>报道过以吉兰-巴雷综合征起病的一氧化二氮中毒,该患者血清维生素 B12 水平正常,但仍出现了神经系统损害。维生素 B12 缺乏导致的病理改变十分复杂,最初发生在脊髓下段和上胸段,然后纵向延伸、横向扩大<sup>[9]</sup>。若患者吸食时间较长或量较大,随着血清中维生素

B12 缺乏逐渐加重,常出现巨幼细胞贫血,血常规检查可发现平均红细胞体积增大,本研究 3 例患者出现平均红细胞体积增大:106.7 fL(82.0~100.00 fL),表现为平均红细胞体积轻度增大。于本院诊治的 4 例患者均未出现明显的巨幼细胞性贫血,可能与其病程较短,及时补充维生素 B12,及时就医等因素有关。

笑气中毒可引起类似于 SCD 的临床表现,主要累及脊髓后索、侧索和周围神经。患者多以后索受累的症状起病,出现肢体无力,步态不稳(如踩棉花感,闭目或在黑夜中行走困难),伴有手指、脚趾末梢感觉异常,对称性的麻木感、针刺感等,部分患者还会出现手套-袜套样感觉减退,多始于下肢,逐渐向上进展<sup>[11]</sup>。笑气中毒的临床表现严重程度与吸入量有关,吸入量越大,神经系统损害越明显、神经系统症状和体征出现得越早,往往症状越严重。Rachel 等<sup>[7]</sup>描述了一氧化二氮急性中毒,即患者由起初的每个月吸数瓶突然增加至每天吸 240 瓶后出现了明显的临床症状,如双下肢无力、行走困难、手套-袜套样感觉障碍、本体感觉障碍。这与例 2 患者有诸多相似之处,例 2 患者每日吸食笑气多达 900 余瓶,持续 3 个月,也出现肢体无力,行走困难,并且伴有大小便障碍和明显的深浅感觉障碍,MRI 上呈现类似于脊髓亚急性变性的影像学特征。神经系统受损表现为中枢神经系统(脊髓颈胸段)和周围神经同时受累。这表明笑气不仅可引起中枢神经系统损害,亦可累及周围神经。王丽等<sup>[2]</sup>报道的 1 例滥用笑气导致神经系统损害的患者不仅出现 SCD 的典型临床表现,还出现精神症状和轻度认知功能障碍,影像学检查发现轻度皮质轻度萎缩,锥体外系和小脑均受累,这可能与慢性缺氧有关。然而 Wu MS 等<sup>[8]</sup>认为笑气很少引起认知功能和视力下降。

在鉴别诊断上导致 SCD 最常见的原因有胃大部切除术后、营养不良、恶性贫血、大量酗酒伴萎缩性胃炎、素食主义者等。还有一些少见病因如水银中毒也可出现感觉异常;铜的吸收和整合异常导致的脊髓病变与亚急性联合变性,若仅从临床表现、影像学特征上难以区分;以脱髓鞘为特征的多发性硬化(MS)和 POEMS 综合征(多发性周围神经病、脏器肿大、内分泌障碍、M 蛋白血症和皮肤病变)在核磁共振上的影像也与笑气中毒导致的脱髓鞘十分相似<sup>[3]</sup>;非恶性贫血型联合系统变性(combined systemic degeneration of non-pernicious anemia type)

是一种内生性脊髓病,主要累及脊髓后索及侧索,与 SCD 的区别在于皮质脊髓束的损害出现早且明显,进展缓慢,目前对本病的研究甚少<sup>[11]</sup>。

对于笑气中毒最有效的治疗方法是停止笑气接触和维生素 B12 替代疗法。目前普遍接受的治疗方案是 1 000  $\mu\text{g}$  维生素 B12 每日 1 次肌肉注射。口服也是一种可行的治疗方案(即使对于恶性贫血的患者仍然有效)一般给予 1 000~2 000  $\mu\text{g}$  维生素 B12 口服 1~2 周后改为维持剂量每日 1 000  $\mu\text{g}$  继续口服。患者能否完全恢复多取决于脊髓受损的程度<sup>[12]</sup>,若出现感觉障碍、Romberg 征和 Babinski 征阳性,提示预后差;相应的,年轻、神经系统功能缺损程度轻、核磁共振显示病灶小、无贫血、早期开始治疗提示预后良好。神经系统症状多能在 14 d~21 个月内缓解<sup>[3]</sup>。NICHOLAS MORRIS 等<sup>[6]</sup>发现部分以感觉障碍起病的患者在治疗过程中会出现运动功能受损,甚至截瘫,提示感觉功能的受累先于运动或者维生素 B12 缺乏导致的运动障碍机制与其引起的感觉受损机制不同。通过维生素 B12 的补充,上述运动障碍可逐渐好转。本院收治的 4 例患者平均年龄( $24.25 \pm 4.14$ )岁(3 男,1 女),入院后患者停止接触笑气,给予患者补充维生素 B12 肌肉注射,同时给予营养周围神经和甲强龙 80 mg/d 静脉滴注,4 例患者出院时症状均较前有明显缓解,即肌力明显增加,深、浅感觉障碍基本消失。

吸食笑气是青年人出现类似于脊髓亚急性联合变性临床表现不可忽视的原因之一。本研究的目的是要提醒和提示临床医生若在临床工作中发现年轻患者四肢无力、共济失调、深感觉障碍,出现类似于 SCD 体征,应重视询问病史、规范查体及做好相关的辅助检查如脊髓 MRI、肌电图、血清维生素 B12 及同型半胱氨酸的测定,若影像学检查出现典型的“八字”征,应反复仔细询问患者是否有吸入笑气史,以便早期诊断、早期治疗。

## 参 考 文 献

[1] Lindsey S. Nitrous oxide-induced vitamin B12 deficiency[J].

Proc (Bayl Univ Med Cent), 2017, 30(2): 171-172.

[2] 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.

[3] Robert S Pugliese, Evan J, Slagle, et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord in a patient abusing nitrous oxide and self-medicating with cyanocobalamin[J]. Am J Health-Syst Pharm, 2015, 72(1): 952-957.

[4] 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(4): 312-315.

[5] Scalabrino G. Subacute combined degeneration one century later. The neurotrophic action of cobalamin(vitamin B12)revisited[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2001, 60(2): 109-120.

[6] Nicholas M, Karen Land Steven A. et al. Severe motor neuropathy or neuronopathy due to nitrous oxide toxicity after correction of vitamin B12 deficiency[J]. MUSCLE & NERVE, 2015, 51: 614-616.

[7] Rachel S, Ryan PM, Maureen AG, et al. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide(N2O) abuse[J]. The Journal of Emergency Medicine, 2011, 41(4): 378-380.

[8] Wu MS, Hsu YD, Lin JC, et al. Spinal myoclonus in subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication[J]. Acta Neurol Taiwan, 2007, 16(2): 102-105.

[9] Rujen Lin, Hoifong Chan, Yangchuan Chang, et al. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: Case reports[J]. Acta Neurologica Taiwanica, 2011, 20(2): 129-137.

[10] Tatum WO, Bui DD, Grant EG, et al. Pseudo-Guillain-Barre syndrome due to "whippet"-Induced myeloneuropathy[J]. Journal of Neuroimaging, 2010, 20(4): 400-401.

[11] 王拥军. 神经病学[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2009: 159-161.

[12] Huimei Cheng, Jaehong Park, David Hernstadt. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use[J]. BMJ Case Rep, 2013. doi: 10. 1136/bcr-2012-008509.

[13] Eugene RI. D. O. Amir fahmi, D. O. carol Li, D. O. Mana gosh-tasbi, M. D. Mohammed zaman, D. O subacute combined degeneration of the dorsal columns in a patient with nitrous oxide induced B12 inactivation; a case report[J]. JOURNAL OF NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE, 2015, 6(3): 39.

[14] Chih-Kang HM. Yue-quen Chen MD[Z], 2012: e3-1016.

[15] Peter JP, Holli AH, and Robert HW. Myelopathy caused by nitrous oxide toxicity[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1998, 19: 894-896.

(2018-04-02 收稿)