

滥用笑气中毒致神经系统损害一例

王丽 范其江 董明睿 田朝晖 汪仁斌 顾卫红 刘尊敬 孙青 焦劲松

【关键词】 氧化亚氮； 神经中毒综合征； 维生素 B12； 脊髓亚急性联合变性； 病例报告

【Key words】 Nitrous oxide; Neurotoxicity syndromes; Vitamin B 12; Subacute combined degeneration; Case reports

Nervous system disorder caused by nitrous oxide intoxication: one case report

WANG Li¹, FAN Qi-jiang², DONG Ming-ru¹, TIAN Zhao-hui¹, WANG Ren-bin¹, GU Wei-hong¹, LIU Zun-jing¹, SUN Qing¹, JIAO Jin-song¹

¹Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

²Department of Neurology, Binzhou City Center Hospital, Binzhou 251700, Shandong, China

Corresponding author: JIAO Jin-song (Email: jiaojinsong@aliyun.com)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (No. 81300942) and Young Scientific Talent Program of China-Japan Friendship Hospital (No. 2015-QNYC-A-05).

患者 女性, 20 岁, 主因四肢麻木、无力并进行性加重 2 周, 排尿困难 4 d, 于 2015 年 10 月 30 日收入中日友好医院。患者于 2 周前在美国上学途中无明显诱因突然出现黑蒙、意识丧失伴跌倒, 数分钟后自行恢复意识, 能部分回忆发作时情景, 无抽搐发作, 此后, 自觉行走时双下肢乏力、双足麻木, 逐渐进展至双侧小腿麻木, 行走不稳伴跌倒多次; 病情进行性加重, 1 周前出现站立不能, 双上肢活动不灵活、不能书写, 双手和胸部麻木; 4 d 前出现排尿困难; 2 d 前回国, 至我院急诊科就诊, 予留置导尿管治疗, 急诊留观期间出现双手不自主伸展样动作, 以“脑脊髓炎”收入我院神经内科。患者发病前无发热、腹泻等前驱症状; 发病以来, 周身疼痛、烦躁、入睡困难、食欲尚可, 近 3 d 未排便, 体重无明显变化。既往身体健康; 5 年前独自留学美国, 睡眠、饮食不规律, 否认喜欢流连娱乐场所、否认毒物接触史和吸食史, 余个人史无特殊; 家族史无特殊。

诊断与治疗经过 入院后体格检查: 体温

37.1 °C, 心率 80 次/min, 呼吸 18 次/min, 血压 110/80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); 神经科专科检查: 神志清楚, 吟诗样语言, 躁动、易激惹, 对答切题, 近记忆力下降, 计算力下降, 余脑神经检查无异常; 双手不自主伸展样动作, 双上肢肌力 4 级, 双下肢近端肌力 3 级、远端 2 级, 肌张力均降低; 双侧指鼻试验欠稳准, 快复轮替动作笨拙, 跟-膝-胫试验不能完成, 不能独坐; 全身“手套-袜套”样痛觉过敏, T₄ 平面以下痛温觉略减退, 音叉震动觉、关节位置觉和精细触觉消失; 双侧肱二头肌、肱三头肌反射减弱, 桡骨膜反射减弱, 双侧膝腱跟腱反射未引出, 腹壁反射消失, 双侧 Babinski 征阳性。实验室检查: 血常规红细胞计数 $2.90 \times 10^{12}/L$ [$(3.80 \sim 5.10) \times 10^{12}/L$], 血红蛋白 97 g/L (115 ~ 150 g/L), 红细胞平均体积 100.30 fl (82 ~ 100 fl), 余未见明显异常。腰椎穿刺脑脊液检查未见明显异常。神经心理学测验: 简易智能状态检查量表 (MMSE) 评分 26 分, 蒙特利尔认知评价量表 (MoCA) 评分 19 分。影像学检查: 头部 MRI 显示大脑皮质轻度萎缩 (图 1)。脊椎 MRI 显示, C₂₋₃ 平面髓内可疑长 T₂ 信号, 胸腰髓未见明显异常。电生理学检查: 肌电图 (EMG) 呈现神经源性损害, 表现为右侧胫神经神经传导速度 (NCV) 减慢、波幅降低, 右侧正中神经和尺神经神经传导速度减慢, 双侧胫神经 H 反射潜伏期延长、波幅降低。综合患者为青年女性、亚急性发病、病情进行性加重, 出现精神、智力、脊髓、小脑、锥体外系、周围神经广

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.013

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (项目编号: 81300942); 中日友好医院青年科技英才计划项目 (项目编号: 2015-QNYC-A-05)

作者单位: 100029 北京, 中日友好医院神经内科 (王丽, 董明睿, 田朝晖, 汪仁斌, 顾卫红, 刘尊敬, 孙青, 焦劲松); 251700 山东省滨州市中心医院神经内科 (范其江)

通讯作者: 焦劲松 (Email: jiaojinsong@aliyun.com)

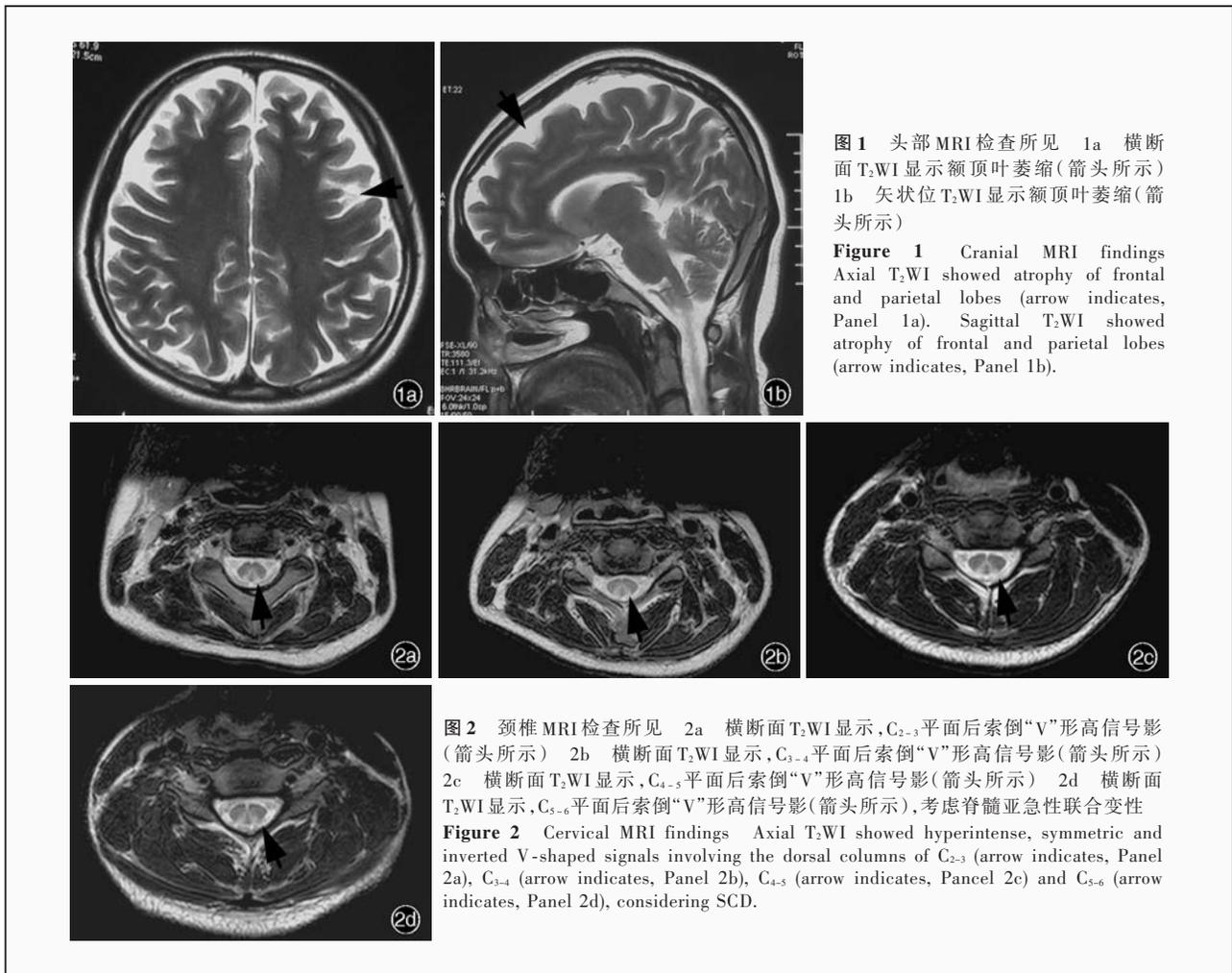


图 1 头部 MRI 检查所见 1a 横断面 T₂WI 显示额顶叶萎缩(箭头所示) 1b 矢状位 T₂WI 显示额顶叶萎缩(箭头所示)

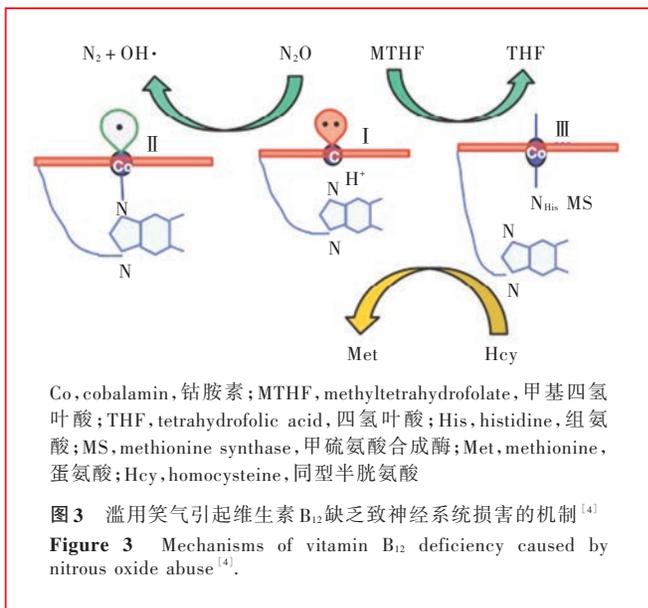
Figure 1 Cranial MRI findings Axial T₂WI showed atrophy of frontal and parietal lobes (arrow indicates, Panel 1a). Sagittal T₂WI showed atrophy of frontal and parietal lobes (arrow indicates, Panel 1b).

图 2 颈椎 MRI 检查所见 2a 横断面 T₂WI 显示, C₂₋₃ 平面后索倒“V”形高信号影(箭头所示) 2b 横断面 T₂WI 显示, C₃₋₄ 平面后索倒“V”形高信号影(箭头所示) 2c 横断面 T₂WI 显示, C₄₋₅ 平面后索倒“V”形高信号影(箭头所示) 2d 横断面 T₂WI 显示, C₅₋₆ 平面后索倒“V”形高信号影(箭头所示), 考虑脊髓亚急性联合变性

Figure 2 Cervical MRI findings Axial T₂WI showed hyperintense, symmetric and inverted V-shaped signals involving the dorsal columns of C₂₋₃ (arrow indicates, Panel 2a), C₃₋₄ (arrow indicates, Panel 2b), C₄₋₅ (arrow indicates, Panel 2c) and C₅₋₆ (arrow indicates, Panel 2d), considering SCD.

泛损害,否认毒物接触史和吸食史,临床初步诊断为中毒性或免疫性疾病。经患者家属同意予甲泼尼龙琥珀酸钠注射液 500 mg/d 静脉滴注冲击治疗和甲钴胺 500 μg/d 静脉注射,连续治疗 3 d。患者情绪逐渐稳定,其余症状无明显改善。反复追问病史,患者诉近 1 年间断吸食一氧化二氮(N₂O,亦称笑气),聚会上将小罐装笑气充进气球吸食(8 g/罐、3~4 罐/次、1~2 次/月),近 1 个月因感觉无聊吸食 10 余次,共同吸食的另外 3 位同学也出现类似症状,正于当地医院接受治疗。入院后 5 d(2015 年 11 月 4 日)复查颈椎 MRI 显示,颈髓后索倒“V”形长 T₂信号(图 2)。脑电图呈现边缘状态。同时实验室检查末梢血细胞涂片可见中性粒细胞胞核呈分叶状,轻度中毒颗粒,成熟红细胞大小不等,异形红细胞;血清同型半胱氨酸(Hcy)72.47 μmol/L(≤ 15 μmol/L),血清叶酸 6.21 nmol/L(7.00~45.10 nmol/L),血清维生素 B₁₂(静脉注射甲钴胺 2 d 后)165.55 pmol/L(147.56~655.10 pmol/L),血清铁蛋白 34.40 μg/L(11.00~

306.80 μg/L);动脉血气分析、血液有机化合物检查、免疫学检测、肿瘤标志物筛查均无明显异常。腰椎穿刺脑脊液外观、压力、常规和生化均于正常值范围,TORCH 10 项[弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、I 型和 II 型单纯疱疹病毒(HSV-1 和 HSV-2)],抗 Hu、Yo、Ri 抗体,抗神经节苷脂 GM1 抗体,抗 GQ1b 抗体,抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体,抗 α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)抗体,抗 γ-氨基丁酸 B 型受体(GABA_BR)抗体,抗富亮氨酸胶质瘤失活基因 1(LGII)抗体均呈阴性。血液和尿液毒物检测重金属均于正常值范围。患者家属不同意行 SPECT 显像、诱发电位检测和周围神经组织活检术。最终临床诊断为中毒性脊髓病(脊髓亚急性联合变性);周围神经病;肌张力障碍;共济失调。继续予甲钴胺 500 μg/d 静脉注射、鼠神经生长因子 18 μg/d 肌肉注射、氯硝西泮 0.50 mg/d 口服,连续治疗 4 周,同时进行康复治疗。治疗 1 周后,记忆力和计算力好转,语



言流利,双手肌张力障碍好转,不自主伸展样动作消失,可伸直,可书写,双侧指鼻试验较前稳准;治疗2周后,双上肢肌力恢复至4⁺级、双下肢近端4级、远端2⁺级,肌张力均降低,病理征未引出,可独坐;治疗4周后,可短时间站立,遂出院,转至康复医院继续康复治疗,未随访。

讨 论

一氧化二氮亦称笑气,是一种无色、有甜味气体,具有轻微麻醉作用,能够让人感到轻松、快乐、发笑,甚至产生幻觉。笑气在临床上用作吸入性麻醉药^[1]。笑气对呼吸道无刺激,在血液中不与血红蛋白结合,仅以物理形态溶解于血液中。笑气急性中毒可以导致低血压、肺损伤甚至因缺氧而窒息。目前,小罐装笑气(8 g/罐)因吸入后可产生欣快感而在欧美国家和地区的娱乐场所滥用,其中青少年笑气滥用率为12%~20%^[2]。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^[3]。高浓度笑气还有导致窒息的风险。近20余年,国外文献报道多例笑气导致脊髓疾病的病例,认为笑气暴露与维生素B₁₂缺乏性脊髓病相关^[4-6],国内尚无相关报道。尽管已有研究显示,长期吸食笑气可以导致神经功能缺损^[3-4],众多医务人员仍对吸食笑气的不良反应知之甚少,因此临床易漏诊。该例患者主要表现为对称性自双下肢远端至胸部和双手的感觉异常,体格检查存在明显深感觉障碍、病理征阳性,是典型维生素B₁₂缺乏致脊髓亚急性联合变性

(SCD)的临床表现^[7]。

维生素B₁₂又称钴胺素(Co),是机体酶反应所必需的辅助因子,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(图3)^[4]。血清维生素B₁₂正常不能排除体内维生素B₁₂缺乏或失活,研究表明,血清同型半胱氨酸和甲基丙二酸水平升高可能比维生素B₁₂缺乏显现得更快,对诊断高度敏感,是更有价值的诊断指标^[8]。该例患者维生素B₁₂治疗2天后实验室检查血清维生素B₁₂水平于正常值范围下限,同型半胱氨酸水平显著升高,叶酸水平降低,提示维生素B₁₂缺乏。患者入院时有精神症状和认知功能障碍,脊椎MRI证实脊髓亚急性联合变性,肌电图显示周围神经功能损害,临床表现符合维生素B₁₂缺乏引起的神经系统广泛损害。

笑气较为稳定,绝大部分以原形随呼气排出体外,少量由皮肤蒸发,微量排至尿道和肠道中,经肠道细菌的生物作用转化为亚硝酸盐和氮等。笑气扩散性强,吸入可使肺泡内氧被稀释而致氧分压下降,造成弥漫性缺氧。该例患者病程中出现不自主运动,考虑为基底节受损的锥体外系表现,基底节对缺氧最为敏感,结合头部MRI显示大脑皮质轻度萎缩,吸食笑气产生慢性缺氧可能性大,但家属不同意行SPECT显像。笑气通过不可逆氧化维生素B₁₂的钴中心成为其他钴胺素类似物,并优先被排出体外,引起维生素B₁₂失活且缺乏,快速抑制蛋氨酸合成酶活性,甲基丙二酰辅酶A变位酶(MCM)活性减少,最终导致巨幼红细胞增多、贫血和髓鞘脱落。停止笑气暴露后酶活性复苏缓慢。在正常情况下,笑气麻醉期间蛋氨酸合成受阻不会引起临床症状,因为患者有足够的维生素B₁₂贮备^[9]。Sesso等^[9]报告1例恶性贫血患者笑气麻醉后出现脊髓疾病。亚临床维生素B₁₂缺乏患者更易在麻醉时急性接触笑气后出现脊髓变性,因为笑气使残留的维生素B₁₂枯竭^[10-11]。Duque等^[4]提出笑气在肠道被维生素B₁₂还原为氮气,并生成羟基自由基,后者使蛋氨酸合成酶失去活性,干扰髓鞘合成和代谢。Richardson和Shelton^[12]研究发现,笑气还可以改变NMDAR、抗γ-氨基丁酸A型受体(GABA_AR)、阿片类

受体和5-羟色胺受体(5-HTR)功能,产生NMDAR通道阻断样识别刺激效应。该例患者长期饮食不规律,存在维生素B₁₂贮备不足,频繁吸食笑气后迅速出现脊髓疾病。

笑气选择性抑制脊髓传导,中枢神经抑制作用不完全。通常表现为脊髓亚急性联合变性,最严重累及部位为颈髓、上胸髓,脊髓损害多呈弥漫性而非局限性,体征通常对称并主要累及后索和侧索。典型临床表现为手足感觉异常、早期振动觉和位置觉丧失、进行性痉挛性和共济失调性截瘫。血清维生素B₁₂水平降低、部分血清同型半胱氨酸和甲基丙二酸水平升高、以及Schilling试验阳性可明确诊断。脊髓亚急性联合变性的特征性影像学表现为T₂WI髓内高信号(含水量增加),血-脊髓屏障受损可能出现脊髓肿胀和MRI增强扫描显示病变强化。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^[13-14]。该例患者颈椎横断面T₂WI显示颈髓后索倒“V”形高信号,是脊髓亚急性联合变性的典型表现。滥用笑气还可引起周围神经进行性脱髓鞘和轴突损伤^[15]。常以亚急性发病,引起轴突远端变性,表现为以远端为主的感觉缺失、无力、腱反射消失。继续接触症状可向近端发展,有时停止接触后亦可继续发展。尽管如此,停止接触笑气仍是最佳治疗方法。滥用笑气还可出现认知功能障碍和精神异常如易激惹、抑郁、幻觉、精神错乱、类偏执狂倾向^[15]。该例患者符合上述临床表现,入院时有精神症状和轻度认知功能障碍,全身“手套-袜套”样痛觉过敏,肌电图显示轴索损害严重,治疗2周后复查无明显好转。

治疗方案包括停止接触笑气和补充高剂量维生素B₁₂,先静脉注射或肌肉注射(500~1000 μg/d),4周后改为口服。其他补充药物包括蛋氨酸,试图加速修复变性髓鞘。大多数症状在最初6个月改善。国外文献报道,脊髓亚急性联合变性在14天至21个月内显著改善,约1/4患者完全恢复^[14]。对治疗的反应与受累范围和治疗开始时间相关,如年龄较小、神经损伤较轻、脊椎MRI显示脊髓病变较轻、无贫血,早期治疗与症状恢复可能性高^[2]。该例患者皮质轻度萎缩,锥体外系和小脑均受累,可能存在慢性缺氧致中枢神经系统损害,但笑气不与血红蛋白结合,停止接触后在体内迅速消失,难以测定,目前血气分析不存在缺氧情况,未予特殊纠正。经积极补充维生素B₁₂和对症治疗,患者记忆力、计算

力好转,语言流利,双手肌张力障碍好转,不自主运动消失,可书写;近端肌力明显好转,可独坐和站立,病理征阴性;但下肢周围神经损害严重,远端肌力恢复差,可能遗留后遗症。

综上所述,长期吸食笑气不但可以引起维生素B₁₂缺乏,出现巨幼细胞性贫血,还可以快速抑制甲基转移酶活性,阻碍蛋氨酸合成,导致神经系统广泛损害,出现脊髓亚急性联合变性、周围神经病等临床表现。当既往身体健康的维生素B₁₂缺乏者无胃肠道疾病、营养不良或吸收障碍时,鉴别诊断应考虑笑气中毒^[17]。

参 考 文 献

- [1] Xu SH, Yue H, Li QF, Yang WJ, He FJ, Deng SH, Peng QQ, Liu SY. A comparative study between conscious sedation by nitrous oxide inhalation and intravenous sedation with propofol for upper gastrointestinal endoscopy. *Zhonghua Xiao Hua Nei Jing Za Zhi*, 2014, 31:645-649. [徐胜浩, 岳辉, 李清峰, 杨文娟, 何锋坚, 邓三花, 彭芊芊, 刘素英. 笑气清醒镇静镇痛与丙泊酚静脉麻醉用于胃镜检查的临床价值比较研究. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31:645-649.]
- [2] Garland EL, Howard MO, Perron BE. Nitrous oxide inhalation among adolescents: prevalence, correlates, and co-occurrence with volatile solvent inhalation. *J Psychoactive Drugs*, 2009, 41: 337-347.
- [3] Pugliese RS, Slagle EJ, Oettinger GR, Neuburger KJ, Ambrose TM. Subacute combined degeneration of the spinal cord in a patient abusing nitrous oxide and self-medication with cyanocobalamin. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72:952-957.
- [4] Duque MA, Kresak JL, Falchok A, Harris NS. Nitrous oxide abuse and vitamin B₁₂ action in a 20-year-old woman: a case report. *Lab Med*, 2015, 46:312-315.
- [5] Lin RJ, Chen HF, Chang YC, Su JJ. Subacute combined degeneration caused by nitrous oxide intoxication: case reports. *Acta Neurol Taiwan*, 2011, 20:129-137.
- [6] Cheng HM, Park JH, Hernstadt D. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use. *BMJ Case Rep*, 2013:ID008509.
- [7] Stabler SP. Vitamin B₁₂ deficiency. *N Engl J Med*, 2013, 368: 149-160.
- [8] Hathout L, El-Saden S. Nitrous oxide-induced B₁₂ deficiency myelopathy: perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B₁₂. *J Neurol Sci*, 2011, 301(1/2):1-8.
- [9] Sesso RM, Iunes Y, Melo AC. Myeloneuropathy following nitrous oxide anaesthesia in a patient with macrocytic anaemia. *Neuroradiology*, 1999, 41:588-590.
- [10] Alt RS, Morrissey RP, Gang MA, Hoffman RS, Schaumburg HH. Severe myeloneuropathy from acute high dose nitrous oxide (N₂O) abuse. *J Emerg Med*, 2011, 41:378-380.
- [11] Hsu CK, Chen YQ, Lung VZ, His SC, Lo HC, Shyu HY. Myelopathy and polyneuropathy caused by nitrous oxidetoxicity: a case report. *Am J Emerg Med*, 2011, 30:1016.
- [12] Richardson KJ, Shelton KL. N-methyl-D-aspartate receptor channel blocker-like discriminative stimulus effects of nitrous oxide gas. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 352:156-165.
- [13] Probasco JC, Felling RJ, Carson JT, Dorsey ER, Niessen TM. Teaching NeuroImages: myelopathy due to B₁₂ deficiency in long-

- term colchicines treatment and nitrous oxide misuse. *Neurology*, 2011, 77:E51.
- [14] Gürsoy AE, Kolkısa M, Babacan-Yıldız G, Celebi A. Subacute combined degeneration of the spinal cord due to different etiologies and improvement of MRI findings. *Case Rep Neurol Med*, 2013:ID159649.
- [15] Morris N, Lynch K, Greenberg SA. Severe motor neuropathy or neuronopathy due to nitrous oxide toxicity after correction of vitamin B₁₂ deficiency. *Muscle Nerve*, 2015, 51:614-616.
- [16] Coussaert C, Heylens G, Audenaert K. Laughing gas abuse is no joke: an overview of the implications for psychiatric practice. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115:859-862.
- [17] Chiang TT, Hung CT, Wang WM, Lee JT, Yang FC. Recreational nitrous oxide abuse - induced vitamin B₁₂ deficiency in a patient presenting with hyperpigmentation of the skin. *Case Rep Dermatol*, 2013, 5:186-191.
- (收稿日期:2016-06-22)

Comparison between the 2007 and the 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system (III)

The 2007 edition

Ependymal tumours

Subependymoma

Myxopapillary ependymoma

Ependymoma

Cellular

Papillary

Clear cell

Tanycytic

Anaplastic ependymoma

Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma

Atypical choroid plexus papilloma

Choroid plexus carcinoma

Other neuroepithelial tumours

Astroblastoma

Chordoid glioma of the third ventricle

Angiocentric glioma

Neuronal and mixed neuronal-glioma tumours

Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)

Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma

Dysembryoplastic neuroepithelial tumour

Gangliocytoma

Ganglioglioma

Anaplastic ganglioglioma

Central neurocytoma

Extraventricular neurocytoma

Cerebellar liponeurocytoma

Papillary glioneuronal tumour

Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle

Paraganglioma

The 2016 edition

Ependymal tumours

Subependymoma

Myxopapillary ependymoma

Ependymoma

Papillary ependymoma

Clear cell ependymoma

Tanycytic ependymoma

Ependymoma, *RELA* fusion-positive

Anaplastic ependymoma

Other gliomas

Chordoid glioma of the third ventricle

Angiocentric glioma

Astroblastoma

Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma

Atypical choroid plexus papilloma

Choroid plexus carcinoma

Neuronal and mixed neuronal-glioma tumours

Dysembryoplastic neuroepithelial tumour

Gangliocytoma

Ganglioglioma

Anaplastic ganglioglioma

Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)

Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma

Papillary glioneuronal tumour

Rosette-forming glioneuronal tumour

Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour (provisional)

Central neurocytoma

Extraventricular neurocytoma

Cerebellar liponeurocytoma

Paraganglioma