

笑气吸入后神经系统损害:1例病例报告及文献复习

王嫚,朱遂强

关键词 一氧化二氮;神经中毒综合征;维生素B<sub>12</sub>;周围神经病;病例报告  
中图分类号 R741;749.6+9 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.05.018

作者单位  
华中科技大学同济  
医学院附属同济医  
院神经内科  
武汉 430030  
收稿日期  
2018-03-21  
通讯作者  
朱遂强  
zhusuiqiang@163.  
com

笑气的化学名为一氧化二氮(N<sub>2</sub>O),作为吸入性镇痛麻醉药应用于临床,常见于口腔科拔牙及产科分娩镇痛等。近几年,有报道指出青少年吸食笑气后出现成瘾、致残等并发症。但目前笑气并未得到严格管制,本文报道我科收治1例笑气吸入后出现神经损伤的临床病例,并复习相关文献。

1 临床资料

患者,男,19岁,留美大学生,因“双下肢无力1月余”于2016年6月9日收入我院。患者于1月前出现双下肢麻木,伴双下肢无力,当时勉强能行走,外院给予“维生素B<sub>1</sub>、甲钴胺”治疗后,患者麻木平面逐渐下移至消失,但患者双下肢无力症状仍进行性加重,表现为站立不稳、不能独自行走。病程中无发热、头痛、视物成双、言语不清、吞咽困难、肢体抽搐、意识障碍、呼吸困难等。起病以来,患者精神饮食一般,大小便正常,睡眠欠佳,体质量增加10 kg左右。既往体健,病前吸食“笑气”病史,开始为间断小量吸食,后吸食量逐渐增大,最大量时达到100多罐/天(8 g/罐),随后患者睡眠增多,不上学,不进食,社交活动减少。具体吸食时间不详,目前已停止吸食1月。自诉1月前有肺部感染史,外院治疗后症状好转。入院后查体:臀部红色条形斑,萎缩纹。神清语利,对答切题,颅神经检查正常。双上肢肌力肌张力正常,腱反射等称,双下肢近端肌力4级,远端肌力3级,肌张力正常,腱反射减低,病理征阴性。无明显深浅感觉障碍。指鼻试验正常,跟膝胫试验欠稳准,闭目难立征阳性。辅助检查:血常规、生化、凝血功能、自身免疫病相关抗体、乙肝抗体、丙肝抗体、梅毒抗体、艾滋病抗体、甲状腺功能、血清补体C4:0.14 g/L(0.16~0.38 g/L)。叶酸:6.1 ng/mL(>4.0 ng/mL),维生素B<sub>12</sub> 402 pg/mL(180~914 pg/mL)。脑脊液:常规、生化、寡克隆区带正常,免疫:IgA 2.3 mg/L(0.00~2.00 mg/L)。心电图、肺部CT、头部MRI、颈椎MRI及腰椎MRI未发现明显异常。电生理学检查:左侧正中神经运动传导速度正常,感觉传导速度减慢;左侧胫神经运动传导速度正常,感觉传导速度减慢;右侧腓神经运动、感觉传导速度减慢。运动、感觉单位电位明显减低。H-反射:右侧腓神经,腓窝刺激(胫神经):H波潜伏期正常,波幅偏低。结论:周围神经损害,轴索损害为主。综合患

者病史、体征及相关检查,患者为年轻男性,亚急性起病,有大量笑气接触史,出现双下肢麻木无力,外院治疗(维生素B<sub>1</sub>、甲钴胺)治疗后,感觉障碍消失,运动障碍仍存在,肌电图支持周围神经损害,辅助检查除外代谢、肿瘤、自身免疫性、炎性脱髓鞘等病因,诊断为笑气滥用致周围神经病。在我院住院期间继续给予维生素B<sub>1</sub>针(0.1 g/d肌肉注射)、甲钴胺针(0.5 mg/d肌肉注射)以及康复治疗,1月后患者双下肢近端肌力4级,远端肌力4级,患者改为口服维生素B<sub>1</sub>、甲钴胺后出院,未随访。

2 讨论

N<sub>2</sub>O是一种无色甜味的气体,具有轻微的镇痛和麻醉作用,是临床上常见的吸入性麻醉药。N<sub>2</sub>O也称为笑气,可让吸入者感到欣快、甚至幻觉、发笑,由于获取渠道容易,青少年为寻求刺激、愉快的感觉,国内外许多娱乐场所流行笑气,国外青少年的笑气滥用率可高达15.8%<sup>[1]</sup>。

目前麻醉科医生认为N<sub>2</sub>O的正常使用相对安全,临床不良事件报道较少。使用N<sub>2</sub>O麻醉后的不良反应最常见为头痛、恶心、呕吐,不良反应的发生与N<sub>2</sub>O接触持续时间有明显的相关性(>10~15 min)<sup>[2]</sup>。有研究表明N<sub>2</sub>O剂量大于80 g/d会增加神经系统持久损害的风险,并且接触剂量越大、时间越长可能导致临床症状越严重。

长期大量吸入笑气会导致巨幼细胞性贫血和神经系统损害<sup>[4]</sup>,包括脊髓病变、脊髓亚急性联合变性、周围神经病、多发神经病等<sup>[5]</sup>。目前文献<sup>[6,7]</sup>指出笑气使钴胺素中的钴部分发生不可逆的氧化反应而使其失活。维生素B<sub>12</sub>在机体内以甲基钴胺素和腺苷钴胺素两种形式发挥生理活性,其中甲基钴胺素是甲硫氨酸合成酶的辅酶,而甲硫氨酸是神经髓鞘产生和代谢的重要氨基酸。笑气致维生素B<sub>12</sub>缺乏的动物实验证实神经毒性与甲硫氨酸的合成途径有关<sup>[8]</sup>。血清中的维生素B<sub>12</sub>和同型半胱氨酸水平<sup>[9]</sup>对患者诊断具有重要的意义。

上述病例中患者最典型的临床症状为肢体麻木和肢体无力。一项纳入72例笑气滥用导致的神经系统损害的荟萃分析中<sup>[10]</sup>,约35%的患者出现感觉异常,约30%的患者出现肢体无力。另一项纳入18例笑气滥用后出现神经系统损害患者的研究表明<sup>[11]</sup>,典型首发症状多为感觉异常和步态异常,50%

以上的患者出现肢体无力,25%以上的患者有认知功能损害和小便功能障碍。台湾一项纳入33例笑气滥用患者的研究表明,最常见的临床症状为感觉缺失、腱反射减低和肢体无力<sup>[12]</sup>。

笑气滥用后导致的神经系统损害的治疗原则是停止接触笑气和补充大量维生素B<sub>12</sub>。几乎所有患者在数周或数月的大量维生素B<sub>12</sub>治疗后,临床症状均得到改善,但是其中仅25%的患者症状完全缓解,血清维生素B<sub>12</sub>检测水平与疗效无明确相关性<sup>[11]</sup>。有病例报道,对笑气滥用导致的神经系统损害的患者给予持续大量的维生素B<sub>12</sub>治疗后,感觉障碍可得到缓解,但运动症状进展加重<sup>[13]</sup>,这与患者的情况相同。迟发的运动障碍可能是维生素B<sub>12</sub>缺乏的迟发反应,也可能与维生素B<sub>12</sub>缺乏无关,作用机制目前并不是很清楚,但此临床表现是笑气滥用所致的神经系统损害的特点。本病例中的年轻男性,在国外求学,周围同学吸食笑气盛行,于是开始接触笑气,后来吸食量越来越大,造成笑气的滥用,最大剂量曾达到800 g/d,且持续吸食,具备造成严重的神经损害的危险因素,其典型的神经系统症状为双下肢的麻木和无力,且以肢体麻木为首发症状,因为患者在外院治疗1月,已给予维生素B<sub>12</sub>补充,所以在入院后检测维生素B<sub>12</sub>水平已恢复正常,肌电图提示轴索损害为主,符合周围神经病的特点,在维生素B<sub>12</sub>治疗后运动症状仍在加重,也与文献报道一致。在排除感染性、代谢性、炎性脱髓鞘、自身免疫性、肿瘤性等病因后,由此可得出结论:本病例是笑气滥用后导致的中毒性周围神经病。

笑气滥用所致的周围神经病具有其临床特征,在临床诊治过程中,应该仔细询问病史,特别是笑气接触史,并且需要与其他原因导致的周围神经病加以鉴别,及时明确诊断和治疗。

(本文编辑:王晶)

参考文献

[1] Garland EL, Howard MO, Perron BE. Nitrous oxide inhalation among adolescents: prevalence, correlates, and co-occurrence with volatile solvent inhalation[J]. J Psychoactive Drugs, 2009, 41: 337-347.

[2] Thomas A, Miller JL, Couloure K, et al. Non-intravenous sedatives and analgesics for procedural for imaging procedures in pediatric patients [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2015, 20: 418-430.

[3] Alt RS, Morrissey RP, Gang MA, et al. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide(N2O) abuse[J]. Emerg Med, 2011, 41: 378-380.

[4] Pugliese RS, Slagle EJ, Oettinger GR, 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: 952-957.

[5] Garakani A, Jaffe RJ, Savla D, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: a systematic review of the case literature[J]. Am J Addict, 2016, 25: 358-369.

[6] Hathout L, EL-Saden S. Nitrous oxide-induced B12 deficiency myelopathy:perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B12[J]. Neurol Sci, 2011, 301:1-8.

[7] Savage S, Ma D. The neurotoxicity of nitrous oxide: the facts and “putative” mechanisms[J]. Brain Sci, 2014, 4: 73-90.

[8] Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease[J]. Ann Rev Nutr, 1992, 12: 59-79.

[9] Wacławik AJ, Luzzio CC, Juhasz-Pocsine K, et al. Myeloneuropathy from nitrous oxide abuse: unusually high methylmalonic acid and homocysteine levels[J]. WMJ, 2003, 102: 43-45.

[10] Duque MA, Kresak JL, Falchhook A, et al. Nitrous oxide abuse and vitamin B12 action in a 20-year-old woman: a case report[J]. Lab Med, 2015, 46: 312-315.

[11] Singer M, Lazaridis C, Nations S, et al. Reversible nitrous oxide-induced myeloneuropathy with pernicious anemia: case report and literature review[J]. Muscle Nerve, 2008, 37: 125-129.

[12] Li HT, Chu CC, Chang KH, et al. Clinical and electrodiagnostic characteristics of nitrous oxide-induced neuropathy in Taiwan[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 1270 :3288-3293.

[13] Morris N, Lynch K, Greenberg SA. Severe motor neuropathy due to nitrous oxide toxicity after correction of vitamin B12 deficiency[J]. Muscle Nerve, 2015, 51: 614-616.

(上接第264页)

表3 2组并发症比较[例(%)]

| 组别               | 例数 | 腹腔粘连     | 腹腔感染     | 引流管感染   | 分流管堵塞    |
|------------------|----|----------|----------|---------|----------|
| 对照组              | 48 | 6(12.50) | 5(10.42) | 4(8.33) | 7(14.58) |
| 观察组              | 48 | 1(2.08)  | 0(0.00)  | 0(0.00) | 1(2.08)  |
| χ <sup>2</sup> 值 |    | 3.852    | 5.274    | 4.174   | 4.909    |
| P值               |    | 0.036    | 0.012    | 0.018   | 0.020    |

参考文献

[1] Cavalho FO, Bellas AR, Guimaraes L, et al. Laparoscopic assisted ventriculoperitoneal shunt revisions as an option for pediatric patients with previous intraabdominal complications[J]. Arg Neuropsychiatr, 2014, 72: 307-311.

[2] 王国锋, 周昆. 腹腔镜辅助下脑室-腹腔分流术治疗脑积水的临床体会[J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30: 285-287.

[3] Logghe H, Maa J, Mcdermott M, et al. Laparoscopic shunt revision avoids many complications of open shunt revision and has outcomes similar to first-time shunt placement[J]. Am Surg, 2015, 81: 305-308.

[4] 中国医师协会神经外科医师分会. 中国脑积水规范化治疗专家共识(2013版)[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29: 634-637.

[5] 徐海东, 郝兴龙, 马超群, 等. 腹腔镜辅助下及常规脑室腹腔分流术治疗脑积水的Meta分析[J]. 医学临床研究, 2016, 33: 2184-2189.

[6] 姚兴军, 王岳华, 侯文仲, 等. 重型颅脑损伤后正常压力脑积水42例诊治体会[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10: 259-260.

[7] 林发牧, 许小兵. 神经内镜加腹腔镜辅助与常规的脑室腹腔分流术后分流系统失效率比较[J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13: 833-835.

[8] Nafetl RP, Argo JL, Shannon CN, et al. Laparoscopic versus open insertion of peritoneal catheter in ventriculo-peritoneal shunt placement : review of 810 consecutive cases[J]. J Neurosurg, 2011, 115: 151-158.

[9] Cohen-Inbar O, Krausz M, Zaaroor M, et al. Laparoscopic implantation of distal peritoneal ventriculoperitoneal shunt catheter: a comparative study[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2014, 75: 392-397.

[10] 刘洛同, 明扬, 周杰, 等. 脑室镜和腹腔镜辅助脑室腹腔分流术治疗老年脑积水的疗效[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15: 3304-3306.

[11] 韩彦武, 赵景伟, 王光明, 等. 新型腹腔镜穿刺与单孔腹腔镜联合在脑室-腹腔分流术治疗脑积水的应用[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2014, 15: 461-462.

[12] 刘磊, 王光明, 李文臣, 等. 22例肥胖脑积水患者的脑室腹腔分流临床特点及其意义[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, 1: 17-19.

[13] Vybinal V, Svoboda T, Prochazka V, et al. Comparison of laparotomic and laparoscopic techniques for implantation of the peritoneal part of the shunt in the treatment of hydrocephalus[J]. Rozhl Chir, 2012, 91: 305-310.

[14] 韩斌, 邱胜利, 刘涛, 等. 腹腔镜辅助下腰大池-腹腔分流术治疗交通性脑积水的临床分析[J]. 系统医学, 2016, 1: 58-60.

(本文编辑:王晶)