

·个案报道·

娱乐性笑气滥用致青少年脊髓亚急性联合变性合并情感障碍1例

史可,上官丽娟,王金于,李新毅

作者单位

山西白求恩医院(山西医学科学院 同济山西医院),山西医科大学第三医院

太原 030032

收稿日期

2022-04-20

通讯作者

李新毅

xinyili2003@aliyun.com

com

关键词 脊髓亚急性联合变性;青少年;笑气

中图分类号 R741;R744.6 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220359

本文引用格式:史可,上官丽娟,王金于,李新毅.娱乐性笑气滥用致青少年脊髓亚急性联合变性合并情感障碍1例[J].神经损伤与功能重建,2023,18(3):184-186.

近年来,青少年使用娱乐性笑气的病例频频出现,但在它备受青少年欢迎的背后,随之而来的是一系列的家庭问题、社会问题以及公共卫生问题。当今仍然有十分广泛的人群没有意识到笑气对于人体的潜在的破坏力——可能会导致无数严重的长期神经损伤。笔者于2022年1月24日收治一例笑气滥用致脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration of the spinal cord, SCD)合并情感障碍的患者,现报告如下。

1 临床资料

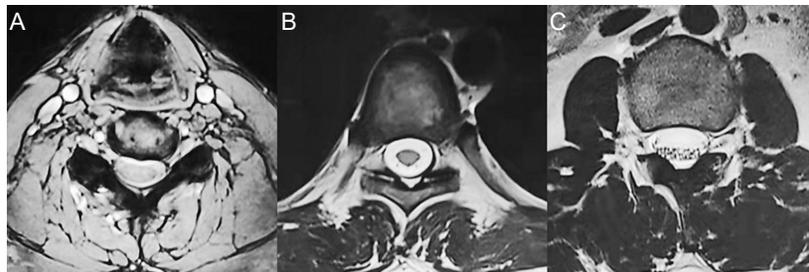
患者,男,23岁,因“双下肢麻木2年余,无力伴行走不稳1月”入院,患者于2019年6月开始吸食“笑气”,频率为1罐/(2~3)d,吸食1月后逐渐出现双下肢麻木,由远端至近端进展,未在意,7月麻木不适进展至腰部平面,同时期因患者发生腰部扭伤,对症营养神经后麻木症状好转,未在意,自以为腰部扭伤导致上述症状,故未停用笑气。2020年6月开吸食笑气频率为2~3次/周,2罐/次,2021年12月突然出现双下肢无力、行走不稳,以左侧为著,但仍可自行行走,12月底出现双足尖抬起困难,行走呈明显的跨阈步态(剪刀步态)。入院神经系统查体:神志清楚,言语流利。高级智能粗测正常。双侧瞳孔等大等圆,直径约3mm,对光反应灵敏,双眼各向运动正常,无眼震、无复视,双侧额纹对称,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,双上肢肌力5级,左下肢肌力4级,右下肢肌力4级,双足背屈受限。双上肢肌张力适中,双下肢肌张力稍低,左下肢腱反射(+),余腱反射(-),双侧巴氏征(-),左下肢痛觉减退,双侧指鼻试验稳准、跟膝胫试验稍欠稳准,颈软,脑膜刺激征(-)。Romberg征不能配合。实验室检查:血

叶酸13.08 ng/mL(正常 ≥ 4 ng/mL),血清同型半胱氨酸77.8 $\mu\text{mol/L}$ (正常6~17 $\mu\text{mol/L}$),血清维生素B₁₂水平166 pg/mL(正常 > 145 pg/mL)。红细胞计数 $4.07 \times 10^9/\text{L}$ (正常 $4.30 \sim 5.80 \times 10^9/\text{L}$),血红蛋白130 g/L(正常130~175 g/L),肝功能、肾功能、电解质等未见明显异常。腰椎穿刺脑脊液常规、生化、免疫、细胞学均未见明显异常。四肢肌电图示:双侧上下肢多发性周围神经损害,下肢著。双下肢体感诱发电位:各记录点波形分化尚可,皮质电位P40潜伏期明显延长,腓窝电位潜伏期延长,双侧对比无明显差异;提示双下肢躯体感觉诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)异常。颈椎、胸椎、腰椎MRI未见明显异常,见图1。综合患者笑气滥用史、临床表现、查体及各项辅助检查,明确诊断为SCD,病因考虑与吸食笑气有关,予以停用笑气,补充大剂量维生素B₁₂,口服叶酸,配合针灸理疗等,出院时患者行走不稳症状好转,嘱患者出院后继续补充维生素B₁₂。随访结果令人满意,步态改善,共济失调、四肢无力和麻木减轻。

2 讨论

N₂O,学名为一氧化二氮、氧化亚氮。1800年代英国皇家学会前主席汉弗莱·戴维爵士最早发现了它的愉悦和放松的特性,取名为“笑气”^[1]。最早在医学上用于牙科及外科手术的麻醉,后逐渐用于食品界的气溶胶推动器及工业领域的发动机促进器^[2,3]。近期N₂O开始尝试用于治疗重度抑郁和难治性抑郁^[4]。

近年来,娱乐性N₂O频繁出现于各大娱乐场所,全世界每年公布的N₂O滥用案例数量都有所增加,青少年尤为多见。根据2018年全球药物调查,N₂O



注:颈髓(A)、胸髓(B)和腰髓(C)MRI横轴位T₂WI未见明显异常

图1 本组SCD患者影像学资料

是全球第七大最受欢迎的药物,除外酒精、尼古丁和咖啡因^[1,5]。生活中的娱乐性N₂O一般以灯泡的形式出现,在互联网上很容易获取,它是一种用于罐装鲜奶油的气溶胶充电器^[5,6],本病案中患者饮食健康,无素食倾向,排除胃肠手术及慢性消化系统疾病后^[2,7,8],追问病史发现正是长期吸食这些“灯泡”导致了此类周围神经系统损伤症状。近年来许多文献提出,在大多数青年人中,单独使用N₂O不太可能导致严重的神经系统疾病,但如果使用灯泡超过10罐/d,将会导致永久性神经功能缺损,共济失调性截瘫的风险也会呈指数级增加^[3,6]。但本文患者远未达到此标准,这是否意味着小剂量吸食笑气也会导致类似的周围神经系统受损症状?亦或者存在地域性差异?本病案报道收集的国外病例笑气滥用史均大于10罐/d,然我国2016年王丽等^[9]报道1例20岁女性吸食笑气1年(8 g/罐,3~4罐/次,1~2次/月)导致四肢麻木、无力,2018年我国穆颖等^[10]报道1例17岁女性吸食笑气6月(8 g/罐,2~3罐/次,5~6次/月)导致双下肢麻木、无力,均未达到10罐/d。通过上述我国近几年频繁出现的小剂量吸食笑气导致周围神经系统病变的案例可见,上述结论是否存在地域性差距或其他因素有待斟酌,今后研究此类疾病可着眼于此方面。

值得一提的是,2016年王丽等^[9]还指出滥用笑气可出现认知功能障碍和精神异常的表现。2017年Yuan等^[11]提出第一份关于N₂O滥用导致SCD患者轻度认知损害共存的报告,提出认知能力下降可能归因于N₂O的神经毒性、低水平代谢产物(如叶酸和维生素B₁₂)或高同型半胱氨酸血症引起的代谢紊乱。2020年王朔^[13]等报道1例28岁男性吸食笑气出现精神障碍(包括关系妄想、嫉妒妄想等症)。2020年李满云等^[12]报道1例23岁留美女学生出现双相障碍共病笑气滥用。本例患者在我院住院期间初次诊断患有双向情感障碍伴药物滥用,具体双相情感障碍与笑气滥用关系尚无定论,目前已知笑气滥用伴双相情感障碍的原因有:笑气滥用致双相情感障碍,双相情感障碍致笑气滥用,两者有相同的病因或机制^[12]。鉴于我国笑气滥用致SCD共病双相情感障碍的病例鲜少出现,此类病例需引起关注,青少年长期吸食笑气原因值得深思。

通常情况下,维生素B₁₂可作为一种酶辅助因子将甲基丙二酰辅酶A转化为琥珀酰辅酶A,并将同型半胱氨酸转化为蛋氨酸^[13-15]。N₂O可使维生素B₁₂中的钴离子永久氧化,使之失去活性,从而阻止甲基丙二酰辅酶A及同型半胱氨酸的转化,出现SCD类似的临床表现^[3,4,6,11,15,16,27]。通常情况下临床上将血清维生素B₁₂缺乏作为诊断指标,但研究表明,维生素B₁₂包括活性和非活性形式,实验室测量时临界低或低正常结果可能会产生误导,此时甲基丙二酸/同型半胱氨酸水平的升高(蛋氨酸的前体)可作为更敏感的指标^[1,16-23]。本例患者正是维生素B₁₂指标正常,同型半胱氨酸水平升高,似乎验证了此研究。为进一步证实此研究,本病案报道收集了近十年31个氧化亚氮导致周围神经病变的病例,其中仅有13例出现了血清维生素B₁₂的升高,24例均出现不同程度的血清同型半胱氨酸水平/甲基丙二酸水平的升高。由此可见,在类似病例中,同型半胱氨酸水平/甲基丙二酸

水平升高似乎比维生素B₁₂水平降低更具特征性^[3,24]。未来碰到类似病例可扩大检测项目,明确维生素B₁₂、同型半胱氨酸水平以及甲基丙二酸水平在该病前期诊断中各自的灵敏度,可用于该病的前期诊断。

长期吸入笑气的青少年常见症状主要有麻木、肌肉无力及共济失调等,本病例报道收集的近十年31个病例均是以麻木、肌肉无力、共济失调等症状入院的。另外本病例患者出现红细胞计数、血红蛋白等指标降低或处于正常低值,考虑可能与功能性维生素B₁₂降低有关^[10]。此外,也不能忽视其他辅助检查手段,MRI可出现脱髓鞘改变,后索病变融合可呈现“倒V征”早已提出。2015年Ernst等^[25]报告了一例明显“增强倒V”的案例,同时横断面上病变还可呈现“八”字征,伴脊髓增粗肿胀的患者可见类月牙征,但只有少数病例可出现,本例中患者无明显的影像学表现作为辅助,但肌电图也可提示周围神经系统受损。

综上所述,根据笑气滥用史、低/正常维生素B₁₂、高甲基丙二酸水平/高同型半胱氨酸水平、典型周围神经受损的表现可诊断SCD。本例患者虽无明显MRI的异常信号改变,结合患者笑气滥用史、典型临床表现、辅助检查等结果,也可明确诊断,为今后临床上诊断笑气滥用导致SCD的病例提供了思路。

参考文献

- [1] Razaq J, Qureshi S. Recreational nitrous oxide abuse causing B12 deficiency with subacute combined degeneration of the spinal cord: A case report[J]. *J Family Med Prim Care*, 2020, 9: 5772-5775.
- [2] 于文慧,李德雨,席天阳,等."笑气"中毒导致神经系统损害4例并文献复习[J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25: 556-561.
- [3] Cheng HM, Park JH, Hernstadt D. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use[J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: bcr2012008509.
- [4] 金嫻."笑气"滥用[J]. *上海医学*, 2019, 42: 2-2.
- [5] Agarwal P, Khor SY, Do S, et al. Recreational Nitrous Oxide-Induced Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord[J]. *Cureus*, 2021, 13: e19377.
- [6] Johnson K, Mikhail P, Kim MG, et al. Recreational nitrous oxide-associated neurotoxicity[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89: 897-898.
- [7] Choi C, Kim T, Park KD, et al. Subacute Combined Degeneration Caused by Nitrous Oxide Intoxication: A Report of Two Cases[J]. *Ann Rehabil Med*, 2019, 43: 530-534.
- [8] Gao H, Li W, Ren J, et al. Clinical and MRI Differences Between Patients With Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord Related vs. Unrelated to Recreational Nitrous Oxide Use: A Retrospective Study[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 626174.
- [9] 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: 533-537.
- [10] 穆颖,李力,刘锋昌.过量吸食N₂O致青年人脊髓亚急性联合变性1例和文献复习[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3: 12-13.
- [11] Yuan JL, Wang SK, Jiang T, et al. Nitrous oxide induced subacute combined degeneration with longitudinally extensive myelopathy with inverted V-sign on spinal MRI: a case report and literature review[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17: 222.
- [12] 李满云,刘岳衡,刘铁桥.双相障碍共病笑气使用障碍一例[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53: 562-564.
- [13] 王朔,王高华,刘学兵,等.吸食笑气所致精神障碍1例报告及文献复习[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 245-246.
- [14] Ilinczyk S, Jelencsik I, Kenéz J, et al. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia - two cases[J]. *Eur J Neurol*, 2002, 9: 101-104.

- [15] Onrust MR, Frequin ST. Subacute Combined Spinal Cord Degeneration by Recreational Laughing Gas (N₂O) Use[J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2019, 11: 1179573519838277.
- [16] Al-Sadawi M, Claris H, Archie C, et al. Inhaled Nitrous Oxide 'Whip-Its!' Causing Subacute Combined Degeneration of Spinal Cord[J]. *Am J Med Case Rep*, 2018, 6: 237-240.
- [17] 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.
- [18] Strauss J, Qadri SF. Myelopathy Secondary to Vitamin B12 Deficiency Induced by Nitrous Oxide Abuse[J]. *Cureus*, 2021, 13: e18644.
- [19] Einsiedler M, Voulleminot P, Demuth S, et al. A rise in cases of nitrous oxide abuse: neurological complications and biological findings[J]. *J Neurol*, 2022, 269: 577-582.
- [20] 王天舒, 贾延劫, 滕军放. 脊髓亚急性联合变性1例报告并文献复习[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17: 65-66.
- [21] 李晓艳, 李远方, 贾佳, 等. 笑气滥用的神经系统损害(附1例报道并

- 文献复习)[J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25: 173-178.
- [22] 陈筱山, 薛秀云, 马悦, 等. 笑气滥用致脊髓亚急性联合变性4例报道及文献复习[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27: 836-838.
- [23] 陶东霞, 姜季委, 李美欣, 等. 笑气中毒导致脊髓病变的临床分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36: 335-339.
- [24] 高晗, 郑东明. 娱乐性笑气滥用所致神经系统损害的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38: 271-273.
- [25] Lan SY, Kuo CY, Chou CC, et al. Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents - A case series and literature review[J]. *Brain Dev*, 2019, 41: 428-435.
- [26] Ernst LD, Brock K, Barraza LH, et al. Longitudinally Extensive Nitrous Oxide Myelopathy With Novel Radiographic Features[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72: 1370-1371.
- [27] 张成杰, 陈彬, 韩燕飞, 等. 内因子抗体和(或)抗胃壁细胞抗体阳性的脊髓亚急性联合变性13例临床分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16: 455-458.

(本文编辑:王晶)

(上接第180页)

其是AQP4抗体阴性患者。Cheng等^[16]回顾性分析352例NMOSD患者,其中以孤立性ABS为首表现的NMOSD 48例(13.6%);孤立性ABS型NMOSD患者有45.16%AQP4抗体阳性;在三年随访中,进展为视神经炎或脊髓炎的发生率为71.43%,抗体阴性的患者进展为视神经炎或脊髓炎的发生率仅为11.76%;且AQP4抗体阳性的ABS患者中有29.42%在出现视神经炎或脊髓炎前出现了脑干症状的反复发作,严重者甚至遗留残疾症状。本文中检索的3例AQP4抗体阳性的患者中,2例出现脑干症状的复发,但经过积极治疗后均未遗留明显神经功能缺损症状,但仍需长期门诊随访,这与该研究的结论相符。这说明检测AQP4抗体对评估孤立性ABS型NMOSD患者的复发情况及预后有一定指导作用。因此对于孤立性ABS型NMOSD患者应更积极地监测抗体滴度及淋巴细胞亚群水平,有助于预防复发及转变为经典的NMOSD。本文报道的患者未遗留神经功能缺损症状,后续复发情况及AQP4抗体水平仍需门诊长期随访观察。

综上所述,以孤立性急性脑干综合征为首表现的NMOSD较少见,易误诊。可结合MRI平扫+DWI及血清AQP4抗体检测进行鉴别诊断,明确诊断后及时予以糖皮质激素及综合免疫治疗,多数患者预后良好。

参考文献

- [1] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Neurology*, 2015, 85: 177-189.
- [2] Alshurafa ZH, Alkhateeb MO. Seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: An Unusual Presentation of Acute Brainstem Syndrome[J]. *Am J Case Rep*, 2020, 21: e922590.

- [3] Stavrou M, Francis L, Tshuma N, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting as rhomboencephalitis[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr2017222255.
- [4] Bui ML, Gould JK, Mentreddy A, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Rare Case of Isolated Brainstem Syndrome[J]. *Cureus*, 2019, 11: e5644.
- [5] Lee J, Jeong SH, Park SM, et al. Anti-aquaporin-4 antibody-positive dorsal midbrain syndrome[J]. *Mult Scler*, 2015, 21: 477-480.
- [6] Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19: 169-176.
- [7] Ji Q, Dong H, Lee H, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder With Brainstem Lesions as Heraldng Prodrome[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 836337.
- [8] 黄德晖, 吴卫平, 胡学强. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28: 423-436.
- [9] 刘贤俊, 唐妍妍, 尹顺雄, 等. 最后区综合征1例报道并文献复习[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16: 662-664.
- [10] Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes[J]. *Biomedicines*, 2019, 7: 42.
- [11] Kim SH, Mealy MA, Levy M, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neurology*, 2018, 91: e2089-e2099.
- [12] Ramakrishnan P, Nagarajan D. Neuromyelitis optica spectrum disorder: an overview[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2020, 80: 256-272.
- [13] 吴积宝, 吴晓冬, 展金峰, 等. 髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关脱髓鞘病与水通道蛋白4抗体阳性视神经脊髓炎谱系疾病的磁共振特点分析[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55: 723-731.
- [14] Clarke L, Arnett S, Lilley K, et al. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 206: 251-265.
- [15] 荆彦平, 骆宾, 郭振安, 等. 3.0 T磁共振弥散加权成像在脑部病变诊断中的应用价值[J]. *实用医学影像杂志*, 2022, 23: 128-131.
- [16] Cheng C, Jiang Y, Lu X, et al. The role of anti-aquaporin 4 antibody in the conversion of acute brainstem syndrome to neuromyelitis optica[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16: 203.

(本文编辑:王晶)