

文章编号:1003-2754(2020)02-0147-03

一氧化二氮(N₂O)滥用导致神经损伤的临床特点分析

刘彩霞¹, 陈秋惠², 田智敏³, 史宝和¹, 孙维⁴

摘要: 目的 分析一氧化二氮(N₂O)滥用导致神经损伤的临床特点。方法 对8例一氧化二氮中毒患者的临床资料进行回顾性分析,总结其临床特点。结果 8例一氧化二氮中毒患者均为青年,都有一氧化二氮接触史,男女均受累。8例患者周围神经系统均受损,中枢神经系统受损5例,自主神经受损2例,2例有神经精神症状。8例患者检测维生素B12均缺乏,同型半胱氨酸都升高。大剂量维生素B12、甲钴胺或腺苷钴胺治疗均有效。结论 长期吸食N₂O可以导致巨幼细胞性贫血、神经系统损伤等,严重者可致命。

关键词: 一氧化二氮; 亚急性联合变性; 维生素B12; 巨幼细胞性贫血; 同型半胱氨酸
中图分类号: R741 **文献标识码:** A **开放科学(资源服务)标识码(OSID):**



Analysis of clinical characteristics of nerve injury caused by the abuse of nitrous oxide (N₂O) LIU Caixia, CHEN Qiuhui, TIAN Zhimin et al. (Department of Neurology the Liaoning Province People's Hospital Shenyang 110016 China)

Abstract: Objective To analyze clinical features of nerve injury caused by the abuse of nitrous oxide. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of eight patients with nitrous oxide poisoning and summarized their clinical features.

Results Eight patients with nitrous oxide poisoning were all young and middle-aged with a history of exposure to nitrous oxide. Peripheral nervous system was impaired in eight patients, central nervous system was impaired in five patients, autonomic nerve was impaired in two patients, and two patients had neuropsychiatric symptoms. Vitamin B12 deficiency and homocysteine elevation were detected in eight patients. High doses of vitamin B12, methylcobalamin or adenosine cobalamin were effective.

Conclusion Long-term consumption of N₂O can lead to megaloblastic anemia, nervous system injury and even fatal.

Key words: Nitrous oxidetoxicity; Subacute combined degeneration; Vitamin B12; Megaloblastic anemia; Homocysteine

一氧化二氮(nitrous oxidetoxicity, N₂O)是一种无色有甜味的短效吸入性全身麻醉剂。1799年英国化学家汉弗莱戴维发现了其止痛和镇静的麻醉作用,最早作为麻醉药品在口腔科手术中应用。N₂O的另一个用途是在咖啡店或蛋糕店做奶油的发泡剂,通常被压缩成液态封装在铝制或钢制的耐压瓶里。近年来,这种不起眼的化学物质,被一些KTV、酒吧或夜场当成了寻求刺激的“嗨药”。因其廉价易得,逐渐受到一些青少年的“青睐”,危害越来越大。一氧化二氮滥用可导致中毒,最终出现不可逆性神经损害,严重威胁年轻人的生命健康。我们收集了8例滥用N₂O导致神经损伤的病例,本文对其临床特点进行报道。

1 临床资料

1.1 一般资料 2017年-2019年辽宁省人民医院与吉林大学第二医院共诊治的一氧化二氮中毒患者8例,其中男4例,女4例,发病无明显性别差异。8例患者年龄为19~35岁,平均年龄为24.88岁。其中2例有职业暴露史,4例有N₂O滥用史,平均暴露时间为半年。8例患者均否认胃肠疾病病史,否认其他药物、毒物、化学物质过量接触史。

1.2 临床症状及体征 8例患者周围神经系

统均受累,出现多发性运动感觉性神经病的症状,5例患者还累及中枢神经系统,出现类似中毒性脑病的症状以及脊髓亚急性联合变性的表现,其中2例伴有自主神经系统受累的症状,出现大小便失禁,2例伴有神经精神方面异常,表现为记忆力下降、抑郁、谵妄,偶有视幻觉和听幻觉。查体有深浅感觉不同程度的减退,Romberg征、睁眼闭眼均不稳,下肢腱反射减弱,后期发展为腱反射亢进、Babinski征阳性、宽基共济失调性步态等。

1.3 辅助检查 8例患者维生素B12均减低,同型半胱氨酸均升高,壁细胞抗体、内因子抗体及胃泌素分泌细胞抗体检测均为阴性,其中3例患者化验血常规示红细胞、血红蛋白均减少,平均红细胞体积均大于100fL,呈巨幼细胞性贫血改变。2例患者行胃镜检查示慢性非萎缩性胃炎,其余6例患者未检

收稿日期:2019-10-17; 修订日期:2019-11-29

作者单位:(1. 辽宁省人民医院神经内科,辽宁 沈阳 110016; 2. 吉林大学第二医院神经内科,吉林 长春 130041; 3. 辽宁省人民医院消化内科,辽宁 沈阳 110016; 4. 吉林大学第二医院循环内科,吉林 长春 130041)

通讯作者:孙维, E-mail: lexhm@126.com

查胃镜。4 例患者头部磁共振出现脑白质脱髓鞘改变及脑萎缩 2 例患者颈髓磁共振表现为下颈段在 MRI-T₂WI 为高信号,轴位上为“倒 V”征。3 例患者出现运动、感觉神经传导速度减慢,波幅正常或降低。

1.4 治疗及预后 8 例患者自住院后避免一氧化二氮接触,应用维生素 B12(500 μg,每日一次,

肌注)、甲钴胺(0.5 mg,每日一次,肌注)或腺苷钴胺(1.5 mg,每日一次,肌注)等治疗 2 w 后改为口服,同时配以叶酸、奥拉西坦、胞磷胆碱、鼠神经生长因子等药物及康复治疗,神经系统受损症状有不同程度缓解。3 m 后复查 8 例患者生理功能基本恢复正常(见表 1)。

表 1 8 例 N₂O 滥用导致神经系统损伤患者的临床资料

患者编码	1	2	3	4	5	6	7	8
性别	男	女	女	男	男	女	女	男
年龄	35 岁	20 岁	23 岁	25 岁	30 岁	23 岁	19 岁	24 岁
职业	N ₂ O 安瓿销售员	灵活就业	灵活就业	灵活就业	N ₂ O 安瓿销售员	灵活就业	学生	灵活就业
既往史	体健	体健	体健	体健	体健	体健	体健	体健
N ₂ O 暴露时间	7 m	6 m	4 m	5 m	12 m	5 m	3 m	5 m
中枢神经系统受累	+	+	-	+	+	-	-	+
周围神经系统受累	+	+	+	+	+	+	+	+
自主神经系统受累	+	-	-	-	+	-	-	-
神经精神症状	+	-	-	+	-	-	-	-
血常规	正常	巨幼细胞性贫血	巨幼细胞性贫血	正常	正常	正常	正常	巨幼细胞性贫血
维生素 B ₁₂	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
同型半胱氨酸	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
壁细胞抗体	-	-	-	-	-	-	-	-
内因子抗体	-	-	-	-	-	-	-	-
胃泌素分泌	-	-	-	-	-	-	-	-
细胞抗体	-	-	-	-	-	-	-	-
胃镜	慢性非萎缩性胃炎	未查	未查	未查	慢性非萎缩性胃炎	未查	未查	未查
头磁共振	异常	异常	正常	异常	正常	正常	正常	异常
脊髓磁共振	正常	正常	正常	异常	异常	正常	正常	正常
神经传导速度	异常	正常	正常	正常	异常	正常	正常	异常
肌注维生素 B ₁₂	有效	有效	有效	有效	有效	有效	有效	有效
(甲钴胺或腺苷钴胺)	-	-	-	-	-	-	-	-
其他用药	叶酸 胞磷胆碱	叶酸 奥拉西坦	叶酸 鼠神经生长因子	叶酸 奥拉西坦	叶酸 鼠神经生长因子	叶酸	叶酸	叶酸 胞磷胆碱
预后	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好

2 讨论

一氧化二氮(N₂O)又称“笑气”,是一种无色有甜味的短效吸入性全身麻醉剂,因该气体可使人丧失痛觉、产生欣快感,一些青年人把吸入“笑气”作为寻求刺激的一种方法。据统计,在新西兰、美国、英国等国家,一生中 使用 N₂O 的人高达 29.4% ~ 38.6%,滥用者平均年龄在 24.3 岁左右^[1],青少年“笑气”滥用率已达 12% ~ 20% 之高^[2]。流行病学研究显示一氧化二氮可能是导致不育、流产、胎儿畸形、肿瘤的危险因素^[3]。随着媒体对中国留学生海外吸“笑气”成瘾的相关报道日益增多,我国逐渐意识到“笑气”滥用的严重危害。

吸入的“笑气”不与血红蛋白结合,仅以物理状态溶解于血液中,绝大多数以原形随呼吸排出体内,只有少量经皮肤蒸发,微量会在尿道或肠道中经细

菌的生物作用分解为氮和亚硝酸盐等,并随尿液、粪便排到体外。急性一氧化二氮中毒或高浓度一氧化二氮可以引起低血压、肺损伤导致缺氧窒息等。因吸入一氧化二氮造成的“欣快感”持续时间很短,吸食者会反复吸入,根据道尔顿的分压定律,吸入大量“笑气”之后,同一时间内,吸到肺里的氧气就会相应减少,长期吸入就会出现慢性中毒,导致缺氧,继而出现高血压、心脏病及晕厥等,严重者有窒息的风险。另外,长期吸入一氧化二氮可以引起贫血、颅脑病变、脊髓亚急性联合变性、多发性周围神经病等神经系统损害。严重的情况下会造成精神异常,如精神错乱、抑郁或嗜睡等,甚至导致死亡^[4]。慢性 N₂O 中毒与其影响维生素 B12 代谢有关。一氧化二氮可以氧化维生素 B12 中的钴离子,使其成为其他钴胺素类似物,并被优先排出体内,从而引起维生素 B12

缺乏并失活 经过快速抑制蛋氨酸合成酶活性,使甲基丙二酰辅酶 A 变位酶 (MCM) 减少等一系列酶促反应导致巨幼红细胞性贫血或髓鞘脱失。同时,通过一系列连锁反应,血浆中甲基丙二酰辅酶 A 和同型半胱氨酸蓄积,造成甲基丙二酸血症或甲基丙二酸尿症和高同型半胱氨酸血症,并且呈剂量相关性^[5]。正常情况下,当体内有大量的维生素 B12 储备时,应用一氧化二氮进行麻醉不会引起上述临床症状,通常仅发生于有潜在维生素 B12 缺乏的患者中^[6-7]。Duque 等认为一氧化二氮在肠道中被维生素 B12 还原为氮气,随之生成的羟基自由基可以使蛋氨酸合成酶失活从而导致髓鞘合成和代谢障碍^[8]。一些研究者认为一氧化二氮可以改变抗 γ -氨基丁酸 A 型受体 (GABAAR)、抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR)、5-羟色胺受体 (5-HT₂) 和阿片受体等功能,产生包括神经元坏死和细胞凋亡的神经损害^[9-11]。

一氧化二氮中毒患者既往都常有 N₂O 滥用史或职业暴露史,因累及不同系统而临床表现各异。累及中枢和周围神经系统可出现类似于脊髓病变如亚急性联合变性、中毒性脑病、周围神经病、小脑性共济失调或锥体外系样症状等;累及自主神经系统常出现括约肌功能障碍或性功能障碍;神经精神方面可表现为不同程度的抑郁、记忆力下降、谵妄、伴有视幻觉或听幻觉等。总的来说 N₂O 摄入量与神经系统症状的严重程度存在相关性^[1]。N₂O 致神经系统受损时患者血常规可出现巨幼细胞性贫血的表现,如平均红细胞体积正常或增大、伴血浆维生素 B12 和甲硫氨酸水平下降、甲基丙二酸和同型半胱氨酸水平升高等,但该检查不具有特异性。脑脊液生化检查可有白细胞、蛋白轻度升高,也可完全正常。影像学方面根据其累及部位不同而不同,累及部位与病情严重程度有关。N₂O 中毒累及颅脑,头部 MRI 也可表现为脑白质弥漫性脱髓鞘性改变或脑沟裂变宽加深。脊髓受累时,多累及下颈段和上胸段的皮质脊髓束和脊髓后索,在 MRI-T₂WI 为高信号,轴位上为“倒 V”征,增强扫描一般不强化。也有增强扫描轴位可见脊髓背侧“强化倒 V”征的报道^[12]。肌电图可表现为肢体远端肌肉失神经支配,神经传导速度可出现运动、感觉神经传导速度减慢、波幅降低,诱发电位潜伏期延长等。N₂O 中毒性神经病的诊断需要结合病史、临床表现、实验室及影像学检查或神经电生理检查等。治疗上应避免继续使用 N₂O 并大量补充维生素 B12^[1]。患者恢复程度取决于神经系统损伤程度,大部分患者经积极治疗后生理功能可恢复正常,仅有少许患者留有后遗症,个别患者生活不能自理,甚至出现心脏停搏、猝死。本文报道的 8 例患者均具有 3 月到 1 年的 N₂O 接触史,出现了中枢和周围神经系统以及自主神经系统不同程度受累的临床症状,2 例患者有神经精神方面异常。实

实验室化验维生素 B12 均降低,同型半胱氨酸均升高;3 例患者血常规出现巨幼细胞性贫血;4 例患者头部磁共振表现为脑白质脱髓鞘改变及脑萎缩;2 例患者颈髓磁共振表现为下颈段在 MRI-T₂WI 为高信号,轴位上为“倒 V”征;3 例患者出现运动、感觉神经传导速度减慢。8 例患者均否认胃肠疾病病史,结合壁细胞抗体、内因子抗体及胃泌素分泌细胞抗体检测均为阴性,除外如内因子缺乏或不足导致的恶性贫血、各种吸收障碍综合征;该患无其他药物、毒物或化学物质过量接触史,故除外上述物质导致的神经系统损伤。8 例患者应用维生素 B12、甲钴胺或腺苷钴胺等治疗症状均具有不同程度缓解,预后较好,生理功能基本恢复正常。

可见,一氧化二氮滥用俨然成为精神麻醉药品监管的隐患,青少年长期吸入一氧化二氮导致巨幼细胞性贫血、神经系统损伤已屡见不鲜,医务工作者在临床工作中应加以重视,详问病史,以防漏诊。

[参考文献]

- [1] Cheng HM, Park JH, Herustadt D. Subacute combined degeneration of the spinal cord following recreational nitrous oxide use [J]. *BMJ Case Rep* 2013, pii: bcr2012008509.
- [2] 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(4): 337-347.
- [3] Nitin KS, Paul M, Josh T, et al. Nitrous oxide “Whippit” abuse presenting with cobalamin responsive psychosis [J]. *J Med Toxicol* 2006, 2(2): 71-74.
- [4] Pugliese RS, Slagle EJ, Dettinger 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(11): 952-957.
- [5] Myles PS, Chan MT, Leslie K, et al. Effect of nitrous oxide on plasma homocysteine and folate in patients undergoing major surgery [J]. *Br J Anaesth* 2008, 100(6): 780-786.
- [6] Alt RS, Morrissey RP, Gang MA, et al. Severe myeloneuropathy from acute high-dose nitrous oxide (N₂O) abuse [J]. *J Emerg Med* 2011, 41: 378-380.
- [7] Hsu CK, Chen YQ, Lung VZ, et al. Myelopathy and polyneuropathy caused by nitrous oxidetoxicity: a case report [J]. *Am J Emerg Med*, 2011, 30: 1016.
- [8] Duque MA, 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.
- [9] Zou X, Lju F, Zhang X, et al. Inhalation anesthetic-induced neuronal damage in the developing rhesus monkey [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2011, 33(5): 592-597.
- [10] Shu Y, Patel SM, Pac-Soo C, et al. Xenon pretreatment attenuates anesthetic-induced apoptosis in the developing brain in comparison with nitrous oxide and hypoxia [J]. *Anesthesiology* 2010, 113(2): 360-368.
- [11] Singer MA, Lazaridis C, Nations SP, et al. Reversible nitrous oxide-induced myeloneuropathy with pernicious anemia: case report and literature review [J]. *Muscle Nerve* 2008, 37(1): 125-129.
- [12] Lia DE, Kenneth B, Lois HB, et al. Longitudinally extensive nitrous oxide myelopathy with novel radiographic features [J]. *JAMA Neurol* 2015, 72(11): 1370-1371.