

· 论 著 ·

氧化亚氮相关周围神经损害临床 与电生理特点

何正卿^{**} 白炯明[△] 王浩然[△] 杨飞^{*} 王红芬^{*} 陈朝晖^{*} 凌丽^{**}
程宏梅^{*} 黄旭升^{**◎}

【摘要】 目的 探究氧化亚氮相关周围神经损害的临床及电生理特点。方法 回顾性收集氧化亚氮相关周围神经病(病例组)8例和维生素B₁₂缺乏相关周围神经病(对照组)24例,对一般资料、病史、血常规、血生化检查、脑脊液化验及神经电生理检查结果进行比较分析。结果 两组患者常见症状为下肢麻木、无力及步态不稳。病例组血红蛋白[(146.5±22.5) g/L vs. (127.5±22.6) g/L]、肌酸激酶[165.9(67.9, 339.7) U/L vs. 62.4(34.9, 113.1) U/L]、尿酸[392.9(358.1, 500.4) μmol/L vs. 293.8(259.5, 367.0) μmol/L]高于病例对照组。运动神经传导检查,病例组的双侧胫神经[波幅 L: 0.2(0, 0.9) mV vs. 7.1(3.2, 10.3) mV; R: 0.3(0, 0.9) mV vs. 6.9(2.7, 10.2) mV; 速度 L: 15.3(0, 36.3) m/s vs. 40.2(36.7, 43.4) m/s; R: 15.7(0, 34.0) m/s vs. 39.8(33.3, 43.2) m/s]、腓总神经[波幅 L: 0.1(0, 0.6) mV vs. 2.7(1.0, 5.0) mV; R: 0(0, 1.7) mV vs. 2.8(1.7, 4.0) mV; 速度 L: 15.1(0, 33.0) m/s vs. 40.5(34.0, 45.6) m/s; R: 0(0, 32.2) m/s vs. 41.4(35.8, 45.1) m/s]远端复合肌肉动作电位波幅、传导速度均低于病例对照组;感觉神经传导检查,病例组的正中神经[波幅 L: 5.0(2.9, 6.5) μV vs. 3.1(0, 3.6) μV]、尺神经[波幅 L: 5.0(4.0, 7.2) μV vs. 2.0(0, 3.9) μV]的感觉神经动作电位波幅、双侧腓肠神经[波幅 L: 8.7(4.5, 10.7) μV vs. 0(0, 2.6) μV; R: 8.8(4.7, 10.8) μV vs. 0(0, 2.0) μV; 速度 L: 47.7(44.5, 52.7) m/s vs. 0(0, 46.6) m/s; R: 50.0(47.3, 53.1) m/s vs. 0(0, 42.9) m/s]感觉神经动作电位波幅及传导速度均高于病例对照组。结论 氧化亚氮相关周围神经损害在临床表现上以运动功能损害为著,神经电生理上主要表现为感觉运动神经病,以运动轴索损害更为突出。

【关键词】 氧化亚氮 周围神经病 神经传导速度 动作电位

【中图分类号】 R745;R741.044

【文献标识码】 A

Clinical and Electrophysiological Characteristics of Nitrous Oxide Associated Peripheral Neuropathy. HE Zhengqing, BAI Jiongming, WANG Haoran, YANG Fei, WANG Hongfen, CHEN Zhaozhui, LING Li, CHENG Hongmei, HUANG Xusheng. Senior Department of Neurology, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100036, China. Tel: 010-55499320.

【Abstract】 Objective To evaluate Clinical and Electrophysiological Characteristics of Nitrous Oxide Associated Peripheral Neuropathy. **Methods** Eight nitrous oxide (N₂O) associated peripheral neuropathy (PN) and 24 vitamin B₁₂ deficiency associated PN were enrolled. Clinical data, hemoglobin, mean corpuscular volume, homocysteine (Hcy), creatine kinase (CK), uric acid, cerebrospinal fluid, and electrophysiological data were compared between two groups. **Results** Numbness and weakness of lower limbs and unsteady gait were common in both groups. Hemoglobin [(146.5±22.5) g/L

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.08.002

* 解放军医学院 北京 100036)

△ 南开大学医学院

** 解放军总医院第一医学中心神经内科

◎ 通信作者 E-mail: lewish301@sina.com)

vs. (127.5±22.6) g/L], CK [165.9(67.9, 339.7) U/L *vs.* 62.4(34.9, 113.1) U/L] and uric acid [392.9(358.1, 500.4) μmol/L *vs.* 293.8(259.5, 367.0) μmol/L] were significantly increased in N₂O associated PN. Compound muscle action potentials and conduction velocity of tibial [dCMAP(L): 0.2(0, 0.9) mV *vs.* 7.1(3.2, 10.3) mV; dCMAP(R): 0.3(0, 0.9) mV *vs.* 6.9(2.7, 10.2) mV; V(L): 15.3(0, 36.3) m/s *vs.* 40.2(36.7, 43.4) m/s; V(R): 15.7(0, 34.0) m/s *vs.* 39.8(33.3, 43.2) m/s] and common peroneal nerve [dCMAP(L): 0.1(0, 0.6) mV *vs.* 2.7(1.0, 5.0) mV; dCMAP(R): 0(0, 1.7) mV *vs.* 2.8(1.7, 4.0) mV; V(L): 15.1(0, 33.0) m/s *vs.* 40.5(34.0, 45.6) m/s; V(R): 0(0, 32.2) m/s *vs.* 41.4(35.8, 45.1) m/s] were significantly higher in N₂O associated PN than that in vitamin B₁₂ deficiency associated PN. Sensory nerve action potentials (SNAP) of ulnar [L: 5.0(4.0, 7.2) μV *vs.* 2.0(0, 3.9) μV] and median nerve [L: 5.0(2.9, 6.5) μV *vs.* 3.1(0, 3.6) μV], SNAP and velocity of sural nerve [SNAP (L): 8.7(4.5, 10.7) μV *vs.* 0(0, 2.6) μV; SNAP (R): 8.8(4.7, 10.8) μV *vs.* 0(0, 2.0) μV; V(L): 47.7(44.5, 52.7) m/s *vs.* 0(0-46.6) m/s; V(R): 50.0(47.3, 53.1) m/s *vs.* 0(0, 42.9) m/s] were significantly higher in N₂O associated PN than that in vitamin B₁₂ deficiency associated PN. **Conclusion** N₂O associated PN is characterized by prominent motor dysfunction and sensory-motor peripheral neuropathy with prominent motor axonal lesions.

【Key words】 Nitrous Oxide Peripheral neuropathy Nerve conduction velocity Action potential

氧化亚氮(nitrous oxide, N₂O)是一种无色、微甜的气体,1772年由英国化学家 Joseph Priestley 首次发现,因其吸食后有致人欣快的作用得名“笑气”^[1]。近年,吸食 N₂O 取乐成为一种“娱乐潮流”,2014年的一项全球药物调查(global drug survey, GDS)显示,西方国家约 18.8%的人一生中吸食过 N₂O,该比例在英国最高,达 38.6%^[2]。N₂O 可导神经系统损害,如脊髓病变、周围神经病、精神异常等。自 2016 年国内首次报告相关病例以来^[3],N₂O 致神经系统损害受到越来越多的关注。本研究旨在探究 N₂O 相关周围神经损害的临床及电生理特点,为诊断和治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月至 2021 年 6 月解放军总医院第一医学中心神经内科收治的 8 例 N₂O 相关周围神经病患者作为病例组。入组标准:①发病前 6 个月内有 N₂O 接触史;②明确诊断为周围神经病;③排除其他可能的病因。选取相同时期 24 例诊断为维生素 B₁₂ 缺乏相关周围神经病的患者作为病例对照组。入组标准:①明确诊断为周围神经病;②无 N₂O 接触史;③至少满足以下 1 项,维生素 B₁₂ 水平低于正常水平、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)高于正常水平、血红蛋白低于正常水平且平均红细胞体积(mean corpuscular

volume, MCV)>100 fL;④补充维生素 B₁₂ 治疗有效。排除标准:①脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)蛋白水平>750 mg/L;②伴严重糖尿病、肝病、肾病、结缔组织病等可引起周围神经损害的疾病。回顾性收集患者一般资料、病史、血常规、Hcy、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、尿酸、脑脊液化验及神经电生理检查结果。

1.2 神经电生理检查 DantecKeypoint 肌电图仪(丹麦维迪公司产)。运动神经传导刺激点/记录点:正中神经,腕、肘/拇短展肌;尺神经,腕、肘上/小指展肌;腓总神经,踝、腓骨小头上/趾短伸肌;胫神经,踝、腓窝/踇趾展肌。感觉神经传导刺激点/记录点:正中神经,示指/腕;尺神经,小指/腕;腓肠神经,小腿后下 1/3/踝。运动神经远端潜伏期(distal motor latency, DML)、远端复合肌肉动作电位(distal compound motor action potentials, dCMAP)、感觉神经动作电位(sensory nerve action potentials, SNAP)、神经传导速度纳入分析。选择第一骨间肌、肱二头肌、胫前肌、股四头肌行针极肌电图(electromyography, EMG)检查。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本 *t* 检验比较;不符合正态分布的计量资料,以 $M(Q_1, Q_0)$ 表示,用秩和检验比较。计数资料以例数(构成比)表示,用 χ^2 检验或 Fisher 检验比较。检

验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床资料 与病例对照组相比,病例组起病年龄小、病程短,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1,两组患者的常见症状为下肢麻木、无力、步态不稳。

2.2 影像学检查 全部病例组患者完成脊髓MRI检查,其中1例颈髓内T₂WI高信号。16例病例对照组患者完成脊髓MRI检查,其中3例胸髓内T₂WI高信号;1例颈胸髓内T₂WI高信号;1例颈髓内T₂WI高信号。

2.3 实验室检查 所有患者行血常规、Hcy、CK、尿酸检测。28例行维生素B₁₂检测:病例组7例(7/8)、病例对照组21例(21/24)。26例行叶酸检测:病例组7例(7/8)、病例对照组19例(19/24)。21例行腰穿检查:病例组5例、病例对照组16例。比较各指标,病例组血红蛋白、CK、尿酸高于病例对照组(表1)。

病例组与病例对照组的各指标异常例数,血红蛋白低于正常参考值(男性:132 g/L、女性:

116 g/L)1例 vs.18例;MCV>100 fL,1例 vs.13例;Hcy>20 $\mu\text{mol/L}$,6例 vs.15例;CK>200 U/L,3例 vs.0例;尿酸>444 $\mu\text{mol/L}$,2例 vs.1例;脑脊液蛋白量>450 mg/L,2例 vs.8例。

2.4 神经电生理检查 所有患者上肢仅行左侧神经电生理检查,30例(30/32)下肢行双侧神经电生理检查。病例组中有3例(3/8)纯运动神经病、5例(5/8)运动感觉周围神经病,而病例对照组中有3例(3/24)纯感觉神经病、21例(21/24)运动感觉周围神经病。

比较两组间神经电生理参数:病例组的双侧胫神经、腓总神经的dCMAP及运动神经传导速度均显著低于病例对照组;病例组的正中神经、尺神经的SNAP、双侧腓肠神经的SNAP及传导速度均显著高于病例对照组(表2)。病例组7(7/8)例有自发电位,且每例单块肌肉自发电位数量为++~++++;病例对照组7(7/24)例有自发电位,且每例单块肌肉自发电位数量为+~++(+:在至少2个位置可见单个自发电位;+:在至少3个位置可见中量自发电位;++++:所有检测位置均有自发电位^[4])。

表1 临床表现、生化指标比较

组别	n	起病年龄(岁)	诊断延迟(月)	病程(月)	上肢远端肌力(例)		下肢远端肌力(例)			深感觉减退(例)
					5级	4级	5级	3~4级	1~2级	
病例组	8	20(18, 21)	1.5(1.0, 2.8)	2.5(1.3, 3.8)	4	4	1	5	2	8
病例对照组	24	60(48, 60)	3.0(1.0, 8.0)	10.0(3.5, 59.8)	21	3	13	10	1	24
Z/t		4.180	0.754	2.401						
P		<0.001 ¹⁾	0.469	0.015 ¹⁾						

组别	针刺觉(例)		Romberg征		踝反射(例)			病理征阳性(例)	血红蛋白(g/L)	平均红细胞体积(fL)	维生素B ₁₂ (pg/mL)
	减退	过敏	阳性(例)	减弱/消失	正常	活跃/亢进					
病例组	3	0	6	5	1	2	4	146.5±22.5	91.5(88.4, 98.7)	2000(371.9, 2000.0)	
病例对照组	15	4	17	17	3	4	11	127.5±22.6	99.6(88.6, 110.4)	527.3(80.3, 2000.0)	
Z/t								2.059	1.132	1.188	
P								0.018 ²⁾	0.273	0.272	

组别	叶酸(ng/mL)	同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	肌酸激酶(U/L)	尿酸($\mu\text{mol/L}$)	脑脊液		
					蛋白(mg/L)	糖(mmol/L)	氯化物(mmol/L)
病例组	13.4(1.9, 20.0)	33.6(14.6, 58.5)	165.9(67.9, 339.7)	392.9(358.1, 500.4)	416.7(312.3, 481.4)	3.4(3.1, 3.9)	123.4(121.1, 125.5)
病例对照组	11.7(3.0, 20.0)	24.2(10.8, 48.6)	62.4(34.9, 113.1)	293.8(259.5, 367.0)	434.0(393.5, 630.9)	3.3(2.8, 3.7)	122.3(121.2, 124.8)
Z/t	0.310	0.544	2.481	2.524	1.266	0.497	0.620
P	0.766	0.593	0.012	0.010	0.230	0.660	0.548

1)与病例对照组比较,经Mann-Whitney U检验, $P<0.05$;2)与病例对照组比较,经独立样本t检验, $P<0.05$ 。

表 2 神经电生理参数比较

组别	运动神经传导	正中神经 L		尺神经 L		胫神经 L	
		CMAP(mV)	V(m/s)	CMAP(mV)	V(m/s)	CMAP(mV)	V(m/s)
病例组		9.8(6.2, 12.7)	52.2(50.3, 54.1)	10.5(8.1, 12.1)	56.0(53.0, 59.4)	0.2(0, 0.9)	15.3(0, 36.3)
病例对照组		12.4(9.5, 12.1)	53.3(51.2, 58.5)	11.4(9.8, 12.4)	53.6(50.0, 57.1)	7.1(3.2, 10.3)	40.2(36.7, 43.4)
Z		1.355	1.266	0.700	1.175	3.795	2.579
P		0.187	0.219	0.492	0.255	0.000 ¹⁾	0.009 ¹⁾

组别	胫神经 R		腓总神经 L		腓总神经 R	
	CMAP(mV)	V(m/s)	CMAP(mV)	V(m/s)	CMAP(mV)	V(m/s)
病例组	0.3(0, 0.9)	15.7(0, 34.0)	0.1(0, 0.6)	15.1(0, 33.0)	0(0, 1.7)	0(0, 32.2)
病例对照组	6.9(2.7, 10.2)	39.8(33.3, 43.2)	2.7(1.0, 5.0)	40.5(34.0, 45.6)	2.8(1.7, 4.0)	41.4(35.8, 45.1)
Z	3.517	2.398	3.454	3.275	2.991	3.471
P	0.000 ¹⁾	0.016 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.002 ¹⁾	0.000 ¹⁾

组别	感觉神经传导	正中神经 L		尺神经 L		腓肠神经 L		腓肠神经 R	
		SNAP(μ V)	V(m/s)	SNAP(μ V)	V(m/s)	SNAP(μ V)	V(m/s)	SNAP(μ V)	V(m/s)
病例组		5.0(2.9, 6.5)	56.0(52.0, 59.3)	5.0(4.0, 7.2)	51.0(48.1, 53.8)	8.7(4.5, 10.7)	47.7(44.5, 52.7)	8.8(4.7, 10.8)	50.0(47.3, 53.1)
病例对照组		3.1(0, 3.6)	50.0(0, 57.1)	2.0(0, 3.9)	44.8(0, 52.0)	0(0, 2.6)	0(0, 46.6)	0(0, 2.0)	0(0, 42.9)
Z		2.186	1.800	3.042	2.013	3.796	2.548	4.229	3.842
P		0.030 ¹⁾	0.074	0.048 ¹⁾	0.800	0.000 ¹⁾	0.013 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾

注: CMAP: 复合肌肉动作电位; V: 速度; SNAP: 感觉神经动作电位。1) 与病例对照组比较, 经 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.05$; 2) 与病例对照组比较, 经独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究中 N_2O 相关周围神经病患者中位起病年龄为 20 岁, 显著小于病例对照组, 表明年轻人更容易接触 N_2O 。 N_2O 相关周围神经病病程显著短于病例对照组, 病例组均为发病后首次就诊, 病程短; 而维生素 B_{12} 缺乏多继发于其他原因如摄取不足、吸收障碍、代谢异常等, 可能导致症状反复出现, 病程长。起病到诊断时间可以反映疾病的进展速度, 病例组起病到诊断中位时间为 1.5 个月, 稍短于病例对照组的 2 个月, 差异无统计学意义。但要注意 N_2O 相关周围神经病中有患者起病急, 进展快, 临床表现类似于吉兰-巴雷综合征。本研究中两组患者常见临床表现均为肢体麻木、无力、步态不稳等。病例组中 2 例病程中有异痛感, 同时查体发现针刺觉减退; 病例对照组中有 2 例病程中有自发疼痛, 同时查体下肢有痛觉过敏体征, 另有 2 例无疼痛症状但有痛觉过敏体征, 这些表现提示无髓、薄髓感觉神经纤维损害。病例组中 7 例(7/8) 出现下肢远端无力, 而在病例对照组为 11 例(11/

24)。病例组中 3 例(3/8) 出现针刺觉减退, 而病例对照组为 15 例(15/24)。深感觉减退、Romberg 征阳性、踝反射减弱/消失、病理征阳性等体征在两组间没有明显差别。由此可见, N_2O 相关周围神经病以运动功能损害更突出。目前认为 N_2O 导致神经系统损害的原因是其影响了维生素 B_{12} 的代谢, 两组病例在临床表现上的不同促使我们进一步比较两者在生化指标及电生理特点上的异同。

本研究有 3 例 N_2O 相关周围神经病患者 CK 超过正常水平, 而 ZHENG 等^[5] 的研究未发现患者 CK 超过正常水平, 但他们并未设置对照组进行比较。CK 通常作为肌肉损害的生物学标记物, 本研究 N_2O 相关周围神经病患者 CK 高于病例对照组的原因尚不清楚。有研究发现在肌萎缩侧索硬化患者中也可出现 CK 升高, 且与自发电位有相关性^[6], 动物实验表明失神经支配可导致肌肉损害^[7]。本研究中病例组 7 例(7/8) 下肢肌肉可见大量自发电位, 而病例对照组仅 7 例(7/24) 下肢发现少量自发电位, 也提示 CK 升高可能与肌肉失神经支配有关。尿酸水平在不同病因的周围神

经病中表现不同:尿酸在糖尿病性周围神经病患者中明显升高^[8],而在吉兰-巴雷综合征患者中明显降低^[9]。正常人群中尿酸水平与感觉神经传导波幅、速度呈负相关^[10]。本研究中在病例组和病例对照组均未发现尿酸与神经传导各参数之间存在相关性,考虑本研究中病例组患者少,尿酸差异可能为选择偏倚所致。CSF蛋白在两组间无显著差异,但值得注意的是两组近半数的患者脑脊液蛋白高于正常参考值,需注意与免疫相关的周围神经病相鉴别。

神经电生理检查显示:病例组和病例对照组均表现为对称性、下肢为著的周围神经损害,感觉运动周围神经病最为常见。纯运动神经受累的N₂O相关周围神经病和纯感觉神经受累的维生素B₁₂缺乏相关周围神经病已有报道^[11-12],并且也出现在本研究中。对比两组的神经电生理检查参数,N₂O相关的周围神经病运动神经dCMAP、传导速度均显著低于病例对照组,感觉神经SNAP、传导速度均显著高于病例对照组。由此可见,N₂O相关周围神经病运动神经损害更突出,而维生素B₁₂缺乏相关周围神经病感觉神经损害更突出。通常认为EMG发现大量自发电位提示轴索损害,而髓鞘损害可有少量自发电位。本研究病例组中除1例外,其余病例下肢所测肌肉可见大量自发电位,而病例对照组无自发电位或仅见少量自发电位。提示N₂O相关周围神经病以轴索损害为主,而维生素B₁₂缺乏相关周围神经病以髓鞘损害为主。上述结果与既往研究一致:N₂O相关周围神经病以运动轴索损害为主要表现^[5,13]。

甲钴胺和腺苷钴胺是人体内维生素B₁₂的两种活性形式。甲钴胺催化Hcy生成甲硫氨酸,间接参与体内甲基化过程。腺苷钴胺参与由甲基丙二酸(methylmalonic acid, MMA)生成琥珀酰CoA的过程,间接参与体内脂肪酸的合成。N₂O可以选择性地将钴胺素中Co⁺不可逆地氧化成Co²⁺、Co³⁺,导致甲钴胺失活,影响体内甲基化和DNA的合成,最终导致神经系统损害^[14]。KONDO等^[15]通过大鼠实验发现,长期接触N₂O可降低甲基丙二酰CoA变位酶活性,影响腺苷钴胺的代谢。

临床表现及神经电生理特点的差别提示N₂O导致周围神经系统损害不单纯是由于维生素B₁₂代谢异常。NICHOLAS等^[11]报告1例N₂O相关的迟发性运动神经病的病例也支持上述观点。TANI等^[16]研究发现N₂O相关周围神经病运动神经兴奋性高于维生素B₁₂缺乏相关周围神经病,推测N₂O可能影响运动神经纤维节旁区功能。缺氧、抑制NMDA受体、刺激去甲肾上腺素能下行神经元通路等是N₂O导致神经系统损害可能的机制^[17]。

本研究的不足之处在于病例组患者数量少,可能造成选择偏倚,并且无法进一步探索各变量之间的相关性。维生素B₁₂缺乏、接触N₂O均可导致脊髓病变,但本研究入组条件为周围神经病,间接排除了单纯脊髓受累的患者,因此未对影像学展开讨论。总之,本研究发现N₂O相关周围神经病在临床表现上以运动功能损害更为突出,神经电生理上主要表现为感觉运动神经病,以运动轴索损害更为突出。N₂O致周围神经损害的机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] ZUCK D, ELLIS P, DRONSFIELD A. Nitrous oxide: are you having a laugh? [J]. *Education in Chemistry*, 2012, 49(2): 26-29.
- [2] KAAR S J, FERRIS J, WALDRON J, et al. Up: The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use [J]. *J Psychopharmacol*, 2016, 30(4): 395-401.
- [3] 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(16): 533-537.
- [4] MILLER R G, PETERSON G W, DAUBE J R, et al. Prognostic value of electrodiagnosis in Guillain-Barré syndrome [J]. *Muscle Nerve*, 1988, 11(7): 769-774.
- [5] ZHENG R, WANG Q, LI M, et al. Reversible Neuropsychiatric Disturbances Caused by Nitrous Oxide Toxicity: Clinical, Imaging and Electrophysiological Profiles of 21 Patients with 6-12 Months Follow-up [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2817-2825.
- [6] TAI H, CUI L, LIU M, et al. Creatine kinase level and its relationship with quantitative electromyographic characteristics in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(5): 926-930.
- [7] LINKHART T A, WILSON B W. Appearance of acetylcholinesterase and creatine kinase in plasma of normal chickens

- after denervation[J]. *J Neurol Sci*, 1975, 26(2): 193–201.
- [8] YU S, CHEN Y, HOU X, et al. Serum Uric Acid Levels and Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1045–1051.
- [9] SU Z, CHEN Z, XIANG Y, et al. Low serum levels of uric acid and albumin in patients with Guillain-Barre syndrome [published correction appears in *Medicine (Baltimore)* [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(15): e6618.
- [10] ABRAHAM A, KATZBERGHD, LOVBLOM L E, et al. Uric Acid Levels Correlate with Sensory Nerve Function in Healthy Subjects[J]. *Can J Neurol Sci*, 2019, 46(3): 337–341.
- [11] MORRIS N, LYNCH K, GREENBERG S A. Severe motor neuropathy or neuronopathy due to nitrous oxide toxicity after correction of vitamin B₁₂ deficiency[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51(4):614–616.
- [12] DALLA TORRE C, LUCCHETTA M, CACCIAVILLANI M, et al. Reversible isolated sensory axonal neuropathy due to cobalamin deficiency[J]. *Muscle Nerve*, 2012, 45(3): 428–430.
- [13] LI H T, CHU C C, CHANG K H, et al. Clinical and electrodiagnostic characteristics of nitrous oxide-induced neuropathy in Taiwan[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(10): 3288–3293.
- [14] HATHOUT L, EL-SADEN S. Nitrous oxide-induced B₁₂ deficiency myelopathy: Perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B₁₂[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 301(1–2): 1–8.
- [15] KONDO H, OSBORNE M L, KOLHOUSE J F, et al. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats [J]. *J Clin Invest*, 1981, 67(5): 1270–1283.
- [16] TANI J, WENG H Y, CHEN H J, et al. Elucidating Unique Axonal Dysfunction Between Nitrous Oxide Abuse and Vitamin B₁₂ Deficiency[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 704.
- [17] VODOVAR D, CARE W, BATISSE A, et al. Vitamin B₁₂ inactivation may not be the only cause of acquired peripheral neuropathy in chronic nitrous oxide users [J/OL]. *Br J Clin Pharmacol* [2021-07-04] <http://dx.doi.org/>.

(收稿日期:2021-06-03)

(责任编辑:李立)

关于稿件摘要的要求

摘要采用第三人称撰写,必须包括目的、方法、结果(关键数据)、结论(用一句话高度概括)四部分,与正文相互独立,不应出现“本文”等主语。国际医学期刊编辑委员会(ICMJE)《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》对摘要要求阐明研究目的,基本过程(受试者的选择、场所、测量方法、分析方法),主要发现(如有可能,应提供具体效应值及其统计学意义和临床意义),主要结论。摘要应强调研究或观察的新颖和重要的方面,说明重要的局限性,不要过度诠释结果。本刊英文摘要前需列出英文文题、所有作者姓名(汉语拼音,姓全部字母大写;名字连写,中间不用分隔号,名首字母大写)、通信作者名称、所在单位地址、邮政编码、通信作者单位电话。