

综 述

氧化亚氮致神经功能损害研究进展

张 鹏综述, 聂时南审校

【摘要】 氧化亚氮(N_2O)是一种吸入性麻醉药,具有短暂致欣快和抗焦虑作用,近几年以毒品替代品角色风靡于娱乐场所的年轻群体之间。临床上 N_2O 滥用致神经系统损伤的相关病例逐年递增。文章主要就 N_2O 中毒致神经功能损害致病机制、中毒剂量、临床表现、辅助检查、诊断治疗等进行综述。

【关键词】 氧化亚氮;维生素 B_{12} ;神经系统损害

【中图分类号】 R743

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2021)02-0180-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.02.015

Research progress on neurological damage caused by nitrous oxide (N_2O)

ZHANG Peng reviewing, NIE Shi-nan checking

(Department of Emergency, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine / General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Nitrous oxide (N_2O), commonly known as "laughing gas", is an inhaled anesthetic with transient euphoric and anxiolytic effects. In recent years, the role of drug substitutes has become popular among young people in entertainment venues. Clinically, N_2O abuse causes neurological damage relevant cases to increase year by year. This article reviews the pathogenic mechanism, poisoning dose, clinical manifestations, auxiliary examination, diagnosis and treatment of neurological damage caused by N_2O poisoning.

【Key words】 nitrous oxide; vitamin B_{12} ; nervous system damage

0 引 言

氧化亚氮(nitrous oxide, N_2O)俗称“笑气”,在室温下是一种无色有甜味的气体。1844 年美国牙科医师 Horace Wells 首先将 N_2O 用于临床牙科镇痛,目前 N_2O 已经成为应用最广泛的全身麻醉药物之一^[1]。由于吸入 N_2O 可产生欣快感,近几年吸食笑气为乐的人逐年增加。根据全球 GDS 互联网调查(2014 年 11 月)的数据显示,2014 年欧洲 N_2O 吸食的流行率为 1%~33%^[2]。有报道显示国内外吸食 N_2O 致神经功能障碍的相关病例逐年递增。滥用 N_2O 致神经功能损害在临床上常表现为脊髓亚急性联合变性、周围神经病等神经系统损害,出现

妄想等精神症状^[3]其发生机制考虑与维生素 B_{12} 的参与有关。本文将归纳总结最新的 N_2O 中毒致神经损害的文献资料,对其致病机制、临床表现、辅助检查、诊断及治疗作一综述,以期临床诊治工作提供一定的参考。

1 发病机制

早在 1978 年 Amess 等^[4]提出并证实滥用 N_2O 产生的并发症与维生素 B_{12} (钴胺素)的复杂生物化学反应密切相关。维生素 B_{12} 是一组相关化合物的总称,在人体内主要以甲基钴胺($MetB_{12}$)和腺苷钴胺($AdoB_{12}$)两种形式存在。维生素 B_{12} 可参与 DNA 合成,与多种神经功能损伤的发生、发展密切相关^[5]。 N_2O 可氧化维生素 B_{12} 上的 I 价钴离子(Co^+)使其失去生物活性,进而出现相关神经功能症状。因此,目前 N_2O 暴露导致维生素 B_{12} 缺乏的

作者单位:210002 南京,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)急诊医学科(张 鹏、聂时南)

通信作者:聂时南, E-mail: shn_nie@sina.com

原理被广泛用于滥用 N_2O 的临床治疗中。为解释滥用 N_2O 与维生素 B_{12} 缺乏相关的临床和生化异常之间的关系,研究者们已提出了以下几种机制假说。

1.1 MetB₁₂-MTR 机制假说 N_2O 中毒时,辅酶 MetB₁₂ 缺乏,甲硫氨酸合酶 (methionine synthase, MTR) 的功能障碍直接导致同型半胱氨酸合成甲硫氨酸障碍,同时也阻止了甲基从甲基四氢叶酸转移到同型半胱氨酸的过程,从而抑制四氢叶酸循环的进行。进而导致甲硫氨酸转化腺苷蛋氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 途径的减少,而 SAM 作为通用的甲基供体,在神经髓鞘碱性蛋白和髓鞘脂质的甲基化中起重要作用。甲硫氨酸或 SAM 缺乏导致髓鞘甲基化缺陷,髓鞘结构上的变异将直接表现神经功能的障碍。在早期多种动物模型 (猴子、猪、果蝠) 中补充甲硫氨酸对于 N_2O 暴露造成的脊髓病具有显著作用。这也有效支持 MetB₁₂-MTR 机制假说。随着更多动物实验中证实 N_2O 暴露的环境下, MetB₁₂、MTR、SAM 及 SAM/SAH (腺苷甲硫氨酸与腺苷同型半胱氨酸) 呈下降趋势, MetB₁₂-MTR 机制逐渐被大多数所接受。Jean-Louis Guéant 等的研究中证实 MetB₁₂ 及 SAM 通过过氧化物酶体增殖物激活受体共激活因子-1 (PGC-1 α) 的甲基化/乙酰化失衡和脱乙酰基酶 (SIRT1) 表达降低,影响心肌和肝中能量代谢和脂肪酸 β -氧化的表观基因组失调。除辅酶 MetB₁₂ 缺乏直接影响机体外, MetB₁₂ 还通过内部核糖体进入位点 (IRES) 影响 MTR 的表达,并下调多重耐药性 1 基因 (MDR-1) 的表达,显著降低组织对细胞毒的抵抗力^[6]。Ghemrawi 等^[7]证实维生素 B_{12} 对 N1E115 多巴胺能分泌细胞的内质网应激具有强烈的调节作用,维生素 B_{12} 利用率的降低也会通过降低 SIRT1 表达使热休克因子蛋白 1 乙酰化程度更高,从而导致不可逆的内质网应激,添加 MetB₁₂ 抑制细胞内的内质网应激刺激。以上证实维生素 B_{12} 可通过多种机制影响机体,也为 MetB₁₂-MTR 机制提供了有力的支持。

1.2 AdoB₁₂-MMCoAM 机制假说 AdoB₁₂-MMCoAM 机制主要作用于丙酸分解代谢中。在人体内丙酸可转化为丙酰辅酶 A (acetyl-CoA), 然后通过丙酰辅酶 A 羧化酶 (Propionyl-CoA carboxylase) 转化为甲基丙二酰辅酶 A (Methylmalonyl Coenzyme A), 甲基丙二酸辅酶 A 在 L-甲基丙辅酶 A 变位酶 (L-methylmalonyl-Coenzyme A mutase, MMCoAM) 作用下转化为琥珀酰辅酶 A (succinyl-coenzyme A) 而

参与三羧酸循环。而 5'-脱氧腺苷钴胺素 (5'-deoxy-adenosylcobalamin, AdoB₁₂) 是 MMCoAM 发挥生物活性的重要因素。所以 AdoB₁₂-MMCoAM 通路的功能障碍往往导致丙酰辅酶 A 和甲基丙二酰辅酶 A 不断在细胞中积聚。这不仅抑制三羧酸循环的进行也反过来造成异常脂肪酸的形成^[8]。丙酰辅酶 A 的积累会增加奇数链脂肪酸的量,甲基丙二酰辅酶 A 积累则导致支链脂肪酸的增加。维生素 B_{12} 和滥用 N_2O 的患者均出现血液及尿液中甲基丙二酸水平升高也证实 AdoB₁₂-MMCoAM 机制假说^[9-10]。一些早期文献表明甲基丙二酰辅酶 A 对正常脂肪酸合成有一定的抑制作用及丙二酰辅酶 A 导致单链脂肪酸合成增加,而正常脂肪酸的减少和异常脂肪酸积累都被认为可能破坏神经元髓鞘的完整性。在果蝠模型中虽然 MMCoAM 的活性降低,同时血清和尿液中甲基丙二酸的含量增加,但是脑和脊髓中奇数链或支链脂肪酸的分布并无显著差异。在 AdoB₁₂ 合成障碍或 MMCoAM 酶遗传缺陷的甲基丙二酸血症患者中存在血清和尿中甲基丙二酸显著升高,并发展为肌张力降低和智力低下,但是从未出现神经亚急性变性的症状。所以 AdoB₁₂-MMCoAM 机制假说逐渐不再提及。

1.3 细胞因子与生长因子机制 这是一个关于维生素 B_{12} 缺乏性脊髓病的较新发病机制理论。这一理论基于维生素 B_{12} 产生的细胞因子和生长因子的调节作用,而独立于维生素 B_{12} 辅酶功能之外。Veber 等^[11]利用全胃切除的大鼠建立了一个神经亚急性联合变性模型,通过该动物模型证明维生素 B_{12} 缺乏导致脑脊液中肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α) 和可溶性 CD40:sCD40 配体两种髓鞘毒性细胞因子、神经生长因子水平升高,同时维生素 B_{12} 也造成促髓鞘细胞因子、IL-6、促髓鞘生长因子以及表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 水平降低。通过不断研究证明细胞因子和生长因子机制也是 N_2O 滥用造成神经并发症发病机制的重要组成部分。在 Scalabrino 等^[12]研究中,维生素 B_{12} 和 EGF 可增加大鼠脊髓和其他部位正常肌蛋白 (PrPC) 合成和 PrPC 水平。当维生素 B_{12} 缺乏时造成大鼠脊髓和脑脊液中 PrPC 水平升高,也降低了大鼠脊髓 PrPC mRNA 水平。而抗八肽重复性 PrPC 区域抗体 (Abs) 的使用不仅预防性阻止 PRPC 的升高,也阻止了大鼠脊髓损伤和 TNF 的升高。证实维生素 B_{12} 和 PrPC、细胞因子、生长因子之间的密切

关系。

1.4 其他机制 Misra 等^[13]通过将成年 Wistar 雄性大鼠以 1:1 的比例暴露于 N_2O 氧气混合物 60 d, 结果中与对照组相比, N_2O 暴露组的血清高半胱氨酸、谷氨酸和血清丙二醛水平显著升高, 但是血浆谷胱甘肽和总抗氧化剂能力水平降低。发现与大脑皮层相比, 脊髓中星形胶质细胞的表型和活化发生改变, 活性氧水平升高^[14], 表明 N_2O 暴露引起的临床功能障碍可能与星形胶质细胞活性改变、谷氨酸神经毒性和氧化应激有关, 同时 N_2O 产生活性氧, 也会导致多组织发生 DNA 损伤^[14]。虽然一项 Meta 分析指出暴露个体的淋巴细胞胞质阻滞微核试验 (CBMN), 反映出暴露个体具有 DNA 损伤增加的证据^[15]。在 Saito 等^[16]研究通过新生大鼠模型得到长期大剂量 N_2O 暴露会增加大鼠齿状回中异位颗粒细胞的比例结果, 这也证实 N_2O 的神经毒性作用。因此, 星形胶质细胞活性改变及 DNA 损伤可能是 N_2O 致神经功能损伤的潜在机制。

2 中毒剂量

在娱乐场所中 N_2O 通常以小型加压滤筒 (8 g/支) 的形式存在, 俗称“whippit”。在标准温度和压力的下可向外界释放出 8 升 N_2O 气体。对于 N_2O 导致的急性损伤如口腔冻伤、窒息、甚至死亡往往与剂量无直接关系。而滥用 N_2O 造成的神经损伤等并发症则与 N_2O 的暴露量存在一定关系。Oussalah 等^[9]研究发现, 在 N_2O 滥用的病例报道中, 患者 N_2O 的暴露量从 8~85 g 不等。但是当 N_2O 暴露量 > 54.02 g, 出现神经系统损害的风险将显著增加。此外 N_2O 暴露后出现并发症的患者个体差异性较大。Gürsoy 等^[17]报道了一位 58 岁女性接受常规 N_2O 麻醉 (剂量未知) 60 min, 6 周内患者出现步态不稳、手脚麻木刺痛等症状。通过实验室检查和影像学结果诊断为 N_2O 中毒致脊髓亚急性神经变性及周围神经病。该病例表明, 即使相对较短的 N_2O 暴露也可能导致患者出现神经并发症。这可能与患者体内维生素 B_{12} 储备不足有关, 萎缩性胃炎、回肠切除等继发胃肠道疾病致吸收不良和基础血清维生素 B_{12} 低的患者在 N_2O 中毒往往更易出现神经系统并发症。

3 临床表现

3.1 症状 N_2O 急性中毒后往往出现口腔黏膜冻

伤、窒息及血压下降, 甚至危及生命。 N_2O 慢性中毒的临床表现常常因累及系统的不同而表现各异。累及中枢及周围神经系统时出现脊髓损伤 (脊髓亚急性联合变性)、周围神经损伤 (多发性神经病)、小脑共济失调等症状, 首发症状常以神经症状为主, 最初出现神经症状包括感觉异常、本体感觉和振动觉减弱, 随后可能出现运动无力。感觉异常通常从足部开始, 同时伴随不同程度的共济失调扩散。儿童的典型神经症状是脊髓后柱感觉障碍伴随肌肉无力, 下肢往往受累更大, 肌腱反射减弱, 上下肢反射分离。Gürsoy 等^[17]报道的 3 例病例均出现周围神经功能损伤, 而自主神经功能损伤、记忆力、智力或行为障碍等症状则并未出现。累及自主神经系统时常出现性功能障碍、括约肌功能障碍等症状, 在王云云等^[18]报道的 10 例 N_2O 慢性中毒患者的回顾性分析中出现 4 例以排尿障碍为主要表现的自主神经功能障碍。累及精神方面时则容易出现不同程度的记忆力及智力减退、认知障碍、抑郁、躁狂及严重出现伴幻听幻视的偏执型精神病, 严重者出现癫痫发作。一项有关 N_2O 中毒的 Meta 分析中所有患者都出现肌肉无力及随后出现的步态障碍 (54.1% 伴随神经影像学改变), 青少年组常见症状为麻木、肌肉无力和共济失调, 很少出现不自主运动、排尿困难、便秘和认知障碍。成人组和青年组相比更易出现认知障碍^[19]。这可能与 N-甲基-天冬氨酸受体拮抗剂毒性和相关细胞死亡有关。 N_2O 中毒导致的步态障碍是由感觉输入丧失造成的, 所有轻度形式的步态障碍是可通过肌肉力量补偿的, 临床上需要注意往往会漏诊。

此外, N_2O 慢性中毒也可累及血液系统, 当血液系统受累时往往出现巨幼红细胞性贫血、血小板减少症状及粒细胞减少症, 甚至全血细胞减少。其机制可能与 N_2O 抑制甲硫氨酸合成酶活性、干扰细胞内部 DNA 及叶酸的合成。同时, N_2O 也可累及其他系统器官致其受损, 出现肾功能不全、蛋白尿、视力下降、黄斑变性和扩张性心脏病等。极少数 N_2O 中毒患者出现手指皮肤色素沉着, 据报道色素沉着与维生素 B_{12} 缺乏造成的谷胱甘肽降低密切相关^[20]。

3.2 体征 患者可出现四肢深、浅感觉异常 (以下肢远端对称性感觉异常为主), 四肢肌力减退 (远端较为明显), 深部腱反射亢进、双侧跟-膝-胫实验欠稳准, Romberg 征 (闭目难立征) 阳性, Lhermitte 征 (前核间型眼肌麻痹综合征) 阳性, Babinski 征 (巴氏征)

阳性。临床上患者体征不尽相同,进行性加重的四肢感觉及运动异常往往是最明显的体征,具体表现为行走困难、跌倒和难以维持平衡。部分患者也出现肠道或膀胱功能障碍和性功能障碍等少见体征。

3.3 辅助检查

3.3.1 MRI 检查 典型脊髓病变在 T2 加权 MRI 上具有对称高信号强度,往往累计三个以上颈胸脊髓节段,脊髓后索损伤较大。部分患者在脊髓侧索和弥散加权成像下的后索也同样出现对称高信号。极少患者出现纵向广泛性脊髓损伤表现为倒置“V”或“反兔耳”征^[21]。在一项 Meta 分析中 75 例具有神经症状的患者中,51 例(68%)例患者脊髓 MRI 中出现 T2 高强度信号^[9]。

3.3.2 神经电生理检查 N₂O 中毒引起神经病通常被认为是一种长度依赖性的轴突型神经病变,其特点主要表现复合运动和感觉神经动作电位的远端潜伏期和 F 波潜伏期延长,传导速度减慢,电位波幅降低。尤其是下肢复合动作电位显著变化较为常见。一项研究中 32 例(97%)患者至少有一条感觉或运动神经电位出现异常,其中腓神经和胫神经复合动作电位平均波幅分别降至 81%和 76%^[22]。

3.3.3 实验室检查 N₂O 中毒的典型血清学指标是维生素 B₁₂及甲硫氨酸水平下降、同型半胱氨酸和甲基丙二酸水平上升。目前的荟萃分析中 75%N₂O 中毒患者出现低水平维生素 B₁₂(<150 pmol/L)状态,但正常水平维生素 B₁₂水平并不能排除维生素 B₁₂失活的可能。同时 90%以上 N₂O 中毒患者高水平的同型半胱氨酸(>15 μmol/L)和甲基丙二酸(>0.4 μmol/L)也可证明维生素 B₁₂的缺乏状态^[9]。其中同型半胱氨酸水平的下降对 N₂O 中毒更具有诊断意义。由于维生素 B₁₂的缺乏,N₂O 中毒患者往往同时出现巨幼红细胞性贫血的可能。一项 Meta 分析中 100 例 N₂O 中毒患者平均红细胞体积(MCV)正常的比例为 41.8%,其中男性为 55.8%,女性为 52.4%^[9]。患者的平均细胞体积大小由于吸食 N₂O 剂量、时间等多种因素常常在临床诊断中可正常或增大;脑脊液蛋白、白细胞可轻度升高,也可完全正常。

4 诊断及鉴别诊断

既往 N₂O 接触史,临床症状及体征出现神经损伤,血清学上高同型半胱氨酸及甲基丙二酸水平,低水平维生素 B₁₂和维生素 B₁₂吸收实验(Schilling

实验)阳性,典型 MRI 表现,可帮助诊断^[23]。鉴别诊断:①营养性疾病,如铜缺乏性脊髓病、胃肠道疾病、营养不良等,铜缺乏性脊髓病可伴贫血和粒细胞减少,症状和影像学特征与亚急性脊髓损伤类似,可通过血清铜及铜蓝蛋白水平检测相鉴别。胃肠道疾病应注意维生素 B₁₂及内因子水平的检测加以鉴别。②脱髓鞘病变,如多发性硬化,多见女性发病,主要症状为肢体深感觉障碍和进行性痉挛性截瘫,应通过脑脊液中寡克隆 IgG 区阳性加以鉴别,同时多发性硬化临床症状分布无对称性,病情迁延不愈反复发作,激素治疗有效。

5 治疗及预后

5.1 治疗 N₂O 中毒患者的治疗目前尚无标准化方案,其治疗目的主要是停止 N₂O 接触并摄入维生素 B₁₂。普遍使用的一种方案是肌肉或静脉注射维生素 B₁₂ 1000 μg,持续 5 d,然后间断使用直至神经症状消失。另一种方案是口服 1000~2000 μg 的维生素 B₁₂,持续 1~2 周,然后每日 500 μg,持续服用 3 个月^[24]。有报道口服甲硫氨酸、叶酸与高压氧治疗可作为辅助治疗的药物或方法。对于维生素 B₁₂治疗效果不佳的患者血浆置换后再行补充维生素 B₁₂可能具有一定作用。

5.2 预后 N₂O 中毒患者预后取决于脊髓损害程度,由于脊髓损伤与 N₂O 吸入量或持续时间之间无明确的关系,大量或长时间吸入 N₂O 患者的治疗效果和预后往往呈现明显的个体差异。如果出现感觉异常、Romberg 征和 Babinski 征阳性往往提升预后不良,Johnson 等^[25]报道的 1 例 21 岁诊断为 N₂O 中毒致脊髓亚急性损伤及周围神经病的女性病例,该病例出现典型下肢感觉异常、步态共济失调等临床症状及体征,患者确诊后每日肌注 1000 μg 维生素 B₁₂持续 1 个月,随后 2 个月每周给药 1 次。3 个月后复查中患者已经能够在器械的辅助下独立活动,但下肢仍有轻度本体感觉障碍及远端无力。而年龄较小,MRI 提示病灶较小、无贫血或 MCV<100 fL 往往提示预后良好,一项临床病例研究中,约 50% N₂O 中毒患者在 MRI 上呈现影像学异常,治疗 4 个月后完全消失,同时临床症状明显缓解。表现较少的脊髓损伤、贫血和早期治疗是预后良好的重要影响因素^[26]。对于 N₂O 中毒后出现认知功能障碍等意识状态改变,高压氧辅助治疗后可有效缓解临床症状^[27]。

6 结 语

对于首诊医师来说,滥用 N_2O 患者由于 N_2O 的特殊性往往选择隐瞒或拒绝承认 N_2O 吸食史。尤其面对出现感觉异常和肢体肌力下降、共济失调的年轻病人时,除典型临床症状和体征的鉴别外,进行脊髓 MRI 检查和同型半胱氨酸等典型实验室指标检测是十分必要的。 N_2O 中毒患者确诊后首先要做到尽早脱离有毒物质,早期治疗,早期功能锻炼,避免神经系统出现不可逆损伤。

【参考文献】

- [1] Nagele P, Zorumski CF, Conway C. Exploring Nitrous Oxide as Treatment of Mood Disorders: Basic Concepts[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2018, 38(2): 144-148.
- [2] van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015, 73(3): 790-796.
- [3] Oussalah A, Julien M, Levy J, *et al.* Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4): 551.
- [4] Amess JA, Burman JF, Rees GM, *et al.* Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide[J]. *Lancet (London, England)*, 1978, 2(8085): 339-342.
- [5] 胡 斌. 维生素 B12 与糖尿病的相关性研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(3): 303-306.
- [6] Guéant JL, Caillerez-Fofou M, Battaglia-Hsu S, *et al.* Molecular and cellular effects of vitamin B₁₂ in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthase [J]. *Biochimie*, 2013, 95(5): 1033-1040.
- [7] Ghemrawi R, Pooya S, Lorentz S, *et al.* Decreased vitamin B₁₂ availability induces ER stress through impaired SIRT1-deacetylation of HSF1[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e553.
- [8] Bicaçci Z. Growth retardation, general hypotonia, and loss of acquired neuromotor skills in the infants of mothers with cobalamin deficiency and the possible role of succinyl-CoA and glycine in the pathogenesis[J]. *Medicine*, 2015, 94(9): e584.
- [9] Oussalah A, Julien M, Levy J, *et al.* Global Burden Related to Nitrous Oxide Exposure in Medical and Recreational Settings: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4): 551.
- [10] Cui J, Wang Y, Zhang H, *et al.* Isolated subacute combined degeneration in late-onset cobalamin C deficiency in children: Two case reports and literature review [J]. *Medicine*, 2019, 98(39): e17334.
- [11] Veber D, Mutti E, Galmozzi E, *et al.* Increased levels of the CD40:CD40 ligand dyad in the cerebrospinal fluid of rats with vitamin B₁₂(cobalamin)-deficient central neuropathy[J]. *J Neuroimmunol*, 2006, 176(1-2): 24-33.
- [12] Scalabrino G, Veber D, Tredici G. Relationships between cobalamin, epidermal growth factor, and normal prions in the myelin maintenance of central nervous system[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 55: 232-241.
- [13] Misra UK, Singh SK, Kalita J, *et al.* Astrocyte activation following nitrous oxide exposure is related to oxidative stress and glutamate excitotoxicity[J]. *Brain Res*, 2020, 1730: 146645.
- [14] Fleming AM, Ding Y, Burrows CJ. Oxidative DNA damage is epigenetic by regulating gene transcription via base excision repair [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(10): 2604-2609.
- [15] Vodicka P, Musak L, Fiorito G, *et al.* DNA and chromosomal damage in medical workers exposed to anaesthetic gases assessed by the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay. A critical review [J]. *Mutat Res*, 2016, 770 (Pt A): 26-34.
- [16] Saito H, Kato R, Hashimoto T, *et al.* Influence of nitrous oxide on granule cell migration in the dentate gyrus of the neonatal rat [J]. *Biomed Res*, 2018, 39(1): 39-45.
- [17] Gürsoy AE, Kolukisa M, Babacan-Yıldız G, *et al.* Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord due to Different Etiologies and Improvement of MRI Findings [J]. *Case Rep Neurol Med*, 2013, 2013: 159649.
- [18] 王云云. 滥用一氧化二氮致节段脊髓病变的临床分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2019, 51(2): 303-306.
- [19] 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(5): 428-435.
- [20] Fang X, Li W, Gao H, *et al.* Skin hyperpigmentation: a rare presenting symptom of nitrous oxide abuse[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019: 1-6.
- [21] Ernst LD, Brock K, Barraza LH, *et al.* Longitudinally Extensive Nitrous Oxide Myelopathy With Novel Radiographic Features[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(11): 1370-1371.
- [22] Li HT, Chu CC, Chang KH, *et al.* Clinical and electrodiagnostic characteristics of nitrous oxide-induced neuropathy in Taiwan[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(10): 3288-3293.
- [23] Stockton L, Simonsen C, Seago S. Nitrous oxide-induced vitamin B12 deficiency[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2017, 30(2): 171-172.
- [24] Algahtani H, Shirah B, Abdelghaffar N, *et al.* Nitrous oxide recreational abuse presenting with myeloneuropathy and mimicking Guillain-Barre syndrome[J]. *Intractable Rare Dis Res*, 2020, 9(1): 54-57.
- [25] Johnson K, Mikhail P, Kim MG, *et al.* Recreational nitrous oxide-associated neurotoxicity[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(8): 897-898.
- [26] Keddie S, Adams A, Kelso AC, *et al.* No laughing matter: subacute degeneration of the spinal cord due to nitrous oxide inhalation[J]. *J Neurol*, 2018, 265(5): 1089-1095.
- [27] Luo D, Xu J, Hu L, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy to improve cognitive dysfunction and encephalopathy induced by NO for recreational use: a case report[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 1963-1967.

(收稿日期:2020-08-20; 修回日期:2020-10-11)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)