

笑气滥用患者的脑血流灌注显像

尹立杰¹ 富丽萍¹ 金超岭¹ 汪仁斌² 铁常乐² 王丽³ 郑玉民¹

¹中日友好医院核医学科,北京 100029;²中日友好医院神经内科,北京 100029;

³清华大学第一附属医院神经内科,北京 100016

通信作者:郑玉民, Email: yuminzhengcn@163.com; 王丽, Email: wl0050685@sina.com

【摘要】 目的 探讨 N₂O(笑气)滥用所致脑血流量(CBF)的改变。方法 回顾性分析 2017 年 12 月至 2018 年 10 月间于中日友好医院就诊的 24 例笑气滥用患者[男 9 例,女 15 例,年龄 18~32 (24.0±8.9)岁]脑血流灌注显像图,计算各脑区(基底节、脑中央区、小脑、扣带回、额叶、内侧颞叶、枕叶、顶叶、颞叶)与后台软件数据库的同年龄段正常人相应感兴趣区(ROI)摄取的差异统计值。差异统计值>1.68 为局部脑血流灌注升高;<-1.68 为局部脑血流灌注减低。各脑区左、右双侧差异统计值的相关性采用 Pearson 相关分析,差异统计值与临床各指标相关性采用 Spearman 相关分析。结果 各脑区左、右两侧差异统计值均有相关性(*r* 值:0.503~0.892,均 *P*<0.05)。额叶、颞叶 CBF 降低比例较高,分别为 62.5%(15/24)及 70.8%(17/24);扣带回 CBF 增加比例较高(33.3%, 8/24)。额叶(*r_s*=0.375)、脑中央区(*r_s*=0.305)与笑气滥用时长有相关性(均 *P*<0.05)。结论 脑血流灌注显像有助于了解笑气滥用患者脑血流变化情况。

【关键词】 氧化亚氮;脑血管循环;体层摄影术,发射型计算机,单光子;镅;半胱氨酸

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200210-00037

Cerebral blood flow perfusion imaging in patients with laughing gas abuse

Yin Lijie¹, Fu Liping¹, Jin Chaoling¹, Wang Renbin², Tie Changle², Wang Li³, Zheng Yumin¹

¹Department of Nuclear Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ²Department of Neurology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ³Department of Neurology, the First Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China

Corresponding authors: Zheng Yumin, Email: yuminzhengcn@163.com; Wang Li: wl0050685@sina.com

【Abstract】 **Objective** To explore the changes of cerebral blood flow (CBF) perfusion caused by N₂O (laughing gas) abuse. **Methods** From December 2017 to October 2018, the CBF perfusion images of 24 patients with laughing gas abuse (9 males, 15 females; age: 18~32(24.0±8.9) years) from China-Japan Friendship Hospital were analyzed retrospectively. The region uptake statistics of different brain regions of interest (ROI) (basal ganglia, central region, cerebellum, cingulate gyrus, frontal lobe, medial temporal lobe, occipital lobe, parietal lobe, temporal lobe) between patients with laughing gas abuse and normal people of the same age group from background software database were calculated automatically. Statistic > 1.68 indicated the increase of local CBF perfusion, while statistic < -1.68 indicated the decrease of local CBF perfusion. The correlation between the statistics of bilateral brain regions and the correlation between statistical values and clinical indicators were analyzed by Pearson and Spearman correlation analyses. **Results** The correlation of the statistics between bilateral regions of each brain area was significant (*r* values: 0.503~0.892, all *P*<0.05). The decreased CBF proportions of frontal and temporal lobes were 62.5% (15/24) and 70.8% (17/24), respectively. The highest proportion of increased CBF was cingulate gyrus (33.3%, 8/24). There were significant correlations between frontal lobe, central brain area and duration of laughing gas abuse (*r_s* values: 0.375, 0.305, both *P*<0.05). **Conclusion** CBF perfusion imaging is helpful for understanding the changes of CBF in patients with laughing gas abuse.

【Key words】 Nitrous oxide; Cerebrovascular circulation; Tomography, emission-computed, single-photon; Technetium; Cysteine

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200210-00037

一氧化二氮(N₂O)又称笑气,一直被认为是安全无害的麻醉气体^[1]。近年来多个文献报道笑气滥用可致严重并发症^[1-3],但关于笑气滥用导致的脑血流灌注改变的报道较少。本研究回顾性分析 24 例笑气滥用患者脑血流灌注图像,以了解其脑血

流量(cerebral blood flow, CBF)改变。

资料与方法

1.研究对象。回顾性分析 2017 年 12 月至 2018 年 10 月间于中日友好医院就诊的笑气滥用患者 24 例,

其中男 9 例,女 15 例,年龄 18~32(24.0±8.9)岁,笑气吸食时长 1 周~3 年。纳入标准:非麻醉用途多次笑气吸入史^[4],亚急性或慢性起病,临床表现有神经系统受损症状。辅助检查排除免疫、代谢、感染、中毒、肿瘤等可能病因^[5]。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2.临床指标。纳入对象均进行血清同型半胱氨酸水平、维生素 B12 水平检测;另外,19 例患者行简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、汉密尔顿焦虑评定量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)测量,16 例患者行汉密尔顿抑郁评定量表(Hamilton Depression Rating Scale, HRSD)测量,统计各检测结果。

3.显像方法。患者检查前视听封闭 20 min 后静脉注射^{99m}Tc^m-双半胱乙酯(ethylcysteinate dimer, ECD;北京原子高科股份有限公司提供)925~1 110 MBq, 15~20 min 后使用 SPECT/CT(德国 Siemens 公司 SYMBIA T2 显像系统)低能高分辨准直器步进式采集断层图像,矩阵 256×256,3°/帧,双探头采集,采集度数 0~180°, 25 s/帧。

4.图像重建。经 SYMBIA T2 后台软件自动勾画感兴趣区(region of interest, ROI),计算双侧基底节、脑中央区、小脑、扣带回、额叶、内侧颞叶、枕叶、顶叶、颞叶摄取值与相同年龄段正常人相应 ROI 摄取值(数据由后台软件数据库提供)的差异统计值(statistic)。差异统计值=(患者脑区摄取值-正常人脑区摄取值)/正常人脑区摄取值标准差。差异统计值>1.68 为局部脑血流灌注升高;<-1.68 为局部脑血流灌注减低;-1.68~1.68 为正常。

5.统计学处理。采用 IBM SPSS 17.0 软件进行数据分析,符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;定性资料以频数(百分比)表示。左右两侧脑区差异统计值相关性采用 Pearson 相关分析,差异统计值与临床各指标相关性采用 Spearman 相关分析;各脑区差异统计值比较采用单因素方差分析,组间两两比

较采用最小显著差异 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异或相关性有统计学意义。

结 果

24 例患者的同型半胱氨酸水平为 12.30(9.66, 49.09) $\mu\text{mol/L}$ (正常参考值范围: $\leq 15 \mu\text{mol/L}$),其中 15 例水平升高;维生素 B12 的水平为 453(137, 1 027) pmol/L (正常参考值范围:133~675 pmol/L),其中 6 例患者水平下降。19 例患者 MMSE 评分 21~30 分,其中 2 例低于正常认知水平(27~30 分),分别为 21 分及 25 分(轻度认知功能障碍)。19 例患者 MoCA 评分 18~30 分,26 分以下患者 7 例。19 例患者 HAMA 评分 0~28 分, ≥ 21 分(严重焦虑者)2 例,7 例 ≥ 14 分且 < 21 分,3 例 ≥ 7 分且 < 14 分(可能焦虑者),7 例 < 7 分(正常者)。16 例患者 HRSD 评分 1~42 分, ≥ 25 分(严重抑郁者)7 例,1 例 ≥ 20 分且 < 25 分(明显抑郁者),2 例 ≥ 9 分且 < 20 分(可能有抑郁者),6 例 < 9 分(正常者)。

各脑区左、右两侧的差异统计值经正态性检验符合正态分布(z 值:0.418~1.141, P 值:0.15~0.99),经检验双侧脑区差异统计值均有相关性(r 值:0.503~0.892, 均 $P < 0.05$;表 1)。将左、右侧 18 个脑区合并形成全脑 9 个脑区(基底节、脑中央区、小脑、扣带回、额叶、内侧颞叶、枕叶、顶叶、颞叶)。各脑区之间的差异统计值差异有统计学意义(F 值:14.472, $P < 0.05$),其中额叶、颞叶差异统计值低于其他脑区(均 $P < 0.05$)。脑血流灌注显像提示额叶、颞叶 CBF 减低(图 1)。各脑区 CBF 变化在患者中的构成比见表 2,额叶、颞叶 CBF 减低比例较高,分别为 62.5%(15/24)和 70.8%(17/24);扣带回 CBF 增加比例较高(33.3%,8/24)。

各脑区血流灌注差异统计值与笑气滥用时长的相关分析提示,额叶($r_s = 0.375$)、脑中央区($r_s = 0.305$)与笑气滥用时长[21(1,18)个月]相关(均 $P < 0.05$)。各脑区差异统计值与同型半胱氨酸、维生素 B12 水平的相关性无统计学意义(r_s 值:0.240~0.990, 均 $P > 0.05$)。

表 1 24 例 N₂O(笑气)滥用患者^{99m}Tc^m-双半胱乙酯(ECD)显像各脑区与正常同年龄段正常人的差异统计值($\bar{x} \pm s$)

脑区	基底节	脑中央区	小脑	扣带回	额叶	内侧颞叶	枕叶	顶叶(左)	颞叶(左)
左侧	-0.890±1.991	0.425±1.219	-0.508±1.460	0.396±1.831	-1.878±1.405	0.329±1.607	-0.767±1.742	0.279±1.820	-2.212±1.893
右侧	-0.875±1.769	0.538±1.026	-0.375±2.147	0.275±1.943	-1.962±1.416	0.229±2.296	-0.692±1.742	0.117±1.538	-2.104±1.622
合计	-0.881±1.863	0.481±1.116	-0.442±1.817	0.335±1.869	-1.835±1.504	0.279±1.962	-0.479±1.754	0.198±1.669	-2.058±1.751

注:正常同年龄段相应摄取值数据后台软件数据库提供

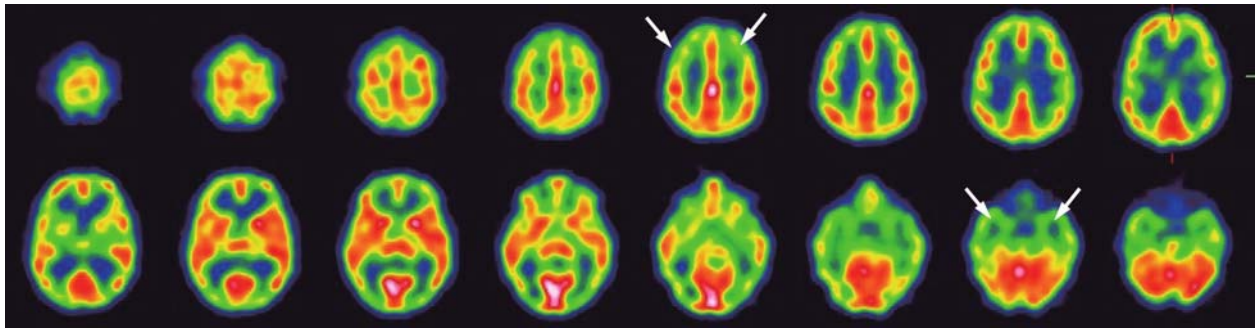


图 1 N₂O(笑气)滥用患者(女,24岁)⁹⁹Tc^m-双半胱乙酯(ECD)SPECT/CT 显像图。该患者情绪不稳伴记忆减退 2 年,近期伴下肢无力,脑血流灌注显像(第 1 排至第 2 排自左向右为脑血流灌注连续断层图像)提示双侧额叶、颞叶脑血流减低(箭头示)

表 2 24 例 N₂O(笑气)滥用患者⁹⁹Tc^m-双半胱乙酯(ECD)显像与正常脑显像比较各脑区脑血流灌注量变化情况

变化	基底节	脑中央区	枕叶	小脑	扣带回	顶叶	额叶	内侧颞叶	颞叶
正常	66.7%(16/24)	83.3%(20/24)	62.5%(15/24)	70.8%(17/24)	37.5%(9/24)	62.5%(15/24)	37.5%(9/24)	58.3%(14/24)	29.2%(7/24)
升高	8.3%(2/24)	16.7%(4/24)	16.7%(4/24)	12.5%(3/24)	33.3%(8/24)	16.7%(4/24)	0(0/24)	25.0%(6/24)	0(0/24)
降低	25.0%(6/24)	0(0/24)	20.8%(5/24)	16.7%(4/24)	29.2%(7/24)	20.8%(5/24)	62.5%(15/24)	16.7%(4/24)	70.8%(17/24)

注:括号中为例数比

讨 论

N₂O 是目前临床应用广泛的麻醉药物,短期应用可增加脑血流灌注量^[6],但是笑气滥用可能导致维生素 B12 的缺乏,从而引起贫血^[7];而长期的贫血状态将使大脑出现慢性缺氧,导致脑血流灌注减低^[8]。同时,同型半胱氨酸可使动脉平滑肌细胞内信使 RNA(message RNA, mRNA)和 Fos 癌基因表达增强,诱导静止期细胞进入分裂期,促进动脉平滑肌细胞迅速增殖,从而导致血管阻力增加^[9]。本研究笑气滥用患者虽然各脑区左、右两侧的差异统计值相关(r 值:0.503~0.892, 均 $P<0.05$),但存在多个脑区局部血流灌注减低或增高(表 2),而非弥漫性血流灌注减低,因此笑气滥用所致脑血流灌注改变的机制不能完全依赖维生素 B12 减低及同型半胱氨酸升高假说,其病理基础有待进一步研究。

本研究中各脑区 CBF 变化不一,考虑其差异是由于代谢活动差异所致,同时与内在功能网络中关键区域的活动也有关^[10]。本研究中部分患者 MMSE 评分及 MoCA 评分低于正常,且存在焦虑及抑郁状态,临床表现出现激惹、抑郁、幻觉、精神错乱、类偏执狂倾向等,尤其是吸食时间长、次数多、量大的患者,与近年来多个个案报道相近^[2,11]。本研究中额叶、颞叶 CBF 降低比例较高(分别为 62.5% 和 70.8%),考虑额叶是人类的精神活动中枢,功能涉及人的抽象思维和概念转移等能力,而颞叶涉及人的记忆、知觉能力及情感活动,这些部位可能是抑郁发生的解剖基础^[12]。本研究中多数患者存在焦

虑和(或)抑郁症状,脑血流灌注显像提示部分患者出现扣带回(33.3%)、内侧颞叶(25.0%)血流灌注增加,考虑抑郁症同时会伴随扣带回、海马、岛叶区域活动增加^[13-14],同时由于 N₂O 具有镇痛作用,也可能导致前扣带回代谢活性增加^[15],从而导致脑血流灌注增加。本研究中额叶、脑中央区的脑血流灌注差异统计值与吸食笑气时长相关(r 值:0.375、0.305, 均 $P<0.05$),考虑吸食笑气与其他毒品类似可能会激活大脑奖赏环路,从而导致成瘾性改变^[16]。由于大多数上瘾的药物会导致神经递质多巴胺的细胞外水平升高,从而影响大脑奖赏系统和相关神经递质多巴胺的细胞外波动^[17]。近期有研究认为抑郁症患者存在多巴胺神经递质及受体异常现象^[18],本研究中进行抑郁量表测评中的多例患者(10/16)存在抑郁症状,将来可采用多巴胺受体显像进一步研究其机制。

总之,笑气作为麻醉剂虽然临床应用广泛且比较安全,但是滥用可能会产生神经毒性。本研究对笑气滥用引起脑血流灌注改变做了初步探讨,为将来进一步研究笑气滥用中毒机制提供了帮助。但本研究仍存在不足,包括研究样本较小、未对全部入组患者进行焦虑及抑郁评分等,期待今后加大样本量、完善研究资料并结合多种显像方式进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Kaar SJ, 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. DOI:10.1177/0269881116632375.
- [2] 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(8): 533-537. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.013.
- Wang L, Fan QJ, Dong MR, et al. Nervous system disorder caused by nitrous oxide intoxication: one case report[J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2016, 16(8): 533-537. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.08.013.
- [3] 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. DOI:10.5582/irdr.2020.01007.
- [4] Gillman MA. Mini-review: a brief history of nitrous oxide (N₂O) use in neuropsychiatry[J]. *Curr Drug Res Rev*, 2019, 11(1): 12-20. DOI:10.2174/1874473711666181008163107.
- [5] 王瑞,梁娜娜,孙亚丽,等.笑气滥用致神经系统损害的临床特征[J].*徐州医科大学学报*, 2019, 39(5): 350-353. DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2019.05.009.
- Wang R, Liang NN, Sun YL, et al. Clinical features of nervous system damage caused by nitrous oxide abuse[J]. *J Xuzhou Med Univ*, 2019, 39(5): 350-353. DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2019.05.009.
- [6] Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(12): 2192-2208. DOI:10.1177/0271678X18789273.
- [7] Lanier JB, Park JJ, Callahan RC. Anemia in older adults[J]. *Am Fam Physician*, 2018, 98(7): 437-442.
- [8] Braun DJ, Abner E, Bakshi V, et al. Blood flow deficits and cerebrovascular changes in a dietary model of hyperhomocysteinemia[J]. *ASN Neuro*, 2019, 11: 1759091419865788. DOI:10.1177/1759091419865788.
- [9] Bao XM, Zheng H. Atorvastatin attenuates homocysteine-induced migration of smooth muscle cells through mevalonate pathway involving reactive oxygen species and p38 MAPK[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(8): 865-873. DOI:10.1111/1440-1681.12435.
- [10] Aoe J, Watabe T, Shimosegawa E, et al. Evaluation of the default-mode network by quantitative ¹⁵O-PET; comparative study between cerebral blood flow and oxygen consumption[J]. *Ann Nucl Med*, 2018, 32(7): 485-491. DOI:10.1007/s12149-018-1272-x.
- [11] Xiong WX, Chai ZT, Wang B, et al. Resveratrol alleviates learning and memory impairment in aged rats after general anesthesia with sevoflurane and nitrous oxide via SIRT1-p53 signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(11): 21118-21130.
- [12] Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update[J]. *J Psychosom Res*, 2002, 53(2): 647-654. DOI:10.1016/s0022-3999(02)00428-2.
- [13] Konarski JZ, Kennedy SH, Segal ZV, et al. Predictors of non-response to cognitive behavioural therapy or venlafaxine using glucose metabolism in major depressive disorder[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2009, 34(3): 175-180.
- [14] Mansouri A, Boutet A, Elias G, et al. Lesion network mapping analysis identifies potential cause of postoperative depression in a case of cingulate low-grade glioma[J]. *World Neurosurg*, 2020, 133: 278-282. DOI:10.1016/j.wneu.2019.10.020.
- [15] Sheldon RJG, Reid M, Schon F, et al. Just say N₂O-nitrous oxide misuse; essential information for psychiatrists[J]. *BJPsych Advances*, 2020, 26(2): 72-81. DOI:10.1192/bja.2019.57.
- [16] Zhang R, Volkow ND. Brain default-mode network dysfunction in addiction[J]. *Neuroimage*, 2019, 200: 313-331. DOI:10.1016/j.neuroimage.2019.06.036.
- [17] Wise RA, Robble MA. Dopamine and addiction[J]. *Annu Rev Psychol*, 2020, 71: 79-106. DOI:10.1146/annurev-psych-010418-103337.
- [18] 孙萌萌,张红菊,轩昂,等.首发抑郁症患者纹状体多巴胺 D2 受体结合力改变及其与行为学的相关分析[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(9): 532-537. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.003.
- Sun MM, Zhang HJ, Xuan A, et al. Non-displaceable binding potential changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with first-episode major depressive disorder and the correlation with clinical features[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(9): 532-537. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.003.

(收稿日期:2020-02-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目:国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。

本刊编辑部