

· 论 著 ·

脊髓亚急性联合变性 40 例临床分析

安红¹, 秦伟^{1*}, 孟祥龙², 鲁明¹, 董谦¹, 胡文立¹

(1.首都医科大学附属北京朝阳医院神经内科,北京 100020;2.首都医科大学附属北京朝阳医院骨科,北京 100020)

[摘要] **目的** 探讨脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration, SCD)的病因、临床特征、实验室检查及影像学特点。**方法** 回顾性分析自2015年5月—2022年10月我科诊断为SCD的患者临床资料。其中男性22例,女性18例。根据病因分为维生素B12缺乏组及一氧化二氮(nitrous oxide, N₂O)滥用组。维生素B12缺乏组34例,N₂O滥用组6例。**结果** SCD病程呈亚急性或慢性。多数患者以感觉异常和(或)肢体无力起病,部分患者出现认知障碍,且认知障碍在N₂O滥用组更为突出。多数SCD患者实验室检查可显示维生素B12减低,伴叶酸减低、巨幼细胞贫血、高同型半胱氨酸血症、抗内因子抗体或抗胃壁细胞抗体阳性。脊髓MRI显示病灶多累及颈髓及胸髓的后索及侧索,典型的病灶在T2WI轴位上呈“倒V征”。经治疗后,多数患者症状及体征改善。**结论** 脊髓亚急性联合变性是一种与维生素B12缺乏密切相关的疾病。N₂O滥用是青年SCD患者的常见病因。该病临床表现复杂多样,脊髓“倒V”征是确诊的重要依据,早期诊断及规范治疗是获得良好预后的关键。

[关键词] 脊髓亚急性联合变性;维生素B12;一氧化二氮 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.03.009

[中图分类号] R744.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)03-0298-06

Clinical analysis on 40 patients with subacute combined degeneration of the spinal cord

AN Hong¹, QIN Wei^{1*}, MENG Xiang-long², LU Ming¹, DONG Qian¹, HU Wen-li¹

(1.Department of Neurology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; 2.Department of Orthopaedics, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the etiology, clinical features, laboratory examinations and imaging characteristics of subacute combined degeneration (SCD) of the spinal cord. **Methods** Clinical data of patients diagnosed with SCD in our department from May 2015 to October 2022 were analyzed retrospectively. In this study, 22 males and 18 females were included. According to the etiology, the patients were divided into vitamin B12 deficiency group ($n=34$) and nitrous oxide (N₂O) abuse group ($n=6$). **Results** The clinical course of SCD was subacute or chronic. Most patients began with paresthesia and/or limb weakness. Cognitive impairment occurred in a small number of patients and was more significant in N₂O abuse group. Laboratory tests showed decreased vitamin B12 level in most patients, accompanied by decreased folate, megaloblastic anemia, hyperhomocysteinemia, and positive anti-internal factor antibodies or anti-parietal cell antibodies. Spinal MRI revealed that the lesions mostly involved the posterior and lateral cord of cervical and thoracic spinal cord, which was characterized by an "inverted V sign" on the axial T2WI. Most patients achieved improvement in symptoms and signs after vitamin B12 treatment. **Conclusion** SCD of the spinal cord is closely related to vitamin B12

[收稿日期]2024-05-03

[基金项目]国家自然科学基金(62276173)

[作者简介]安红(1991-),女,北京人,首都医科大学附属北京朝阳

医院主治医师,医学博士,从事神经系统疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:qinwei5658@163.com

deficiency. N_2O abuse is a common cause in young patients with SCD. The clinical manifestations of SCD are complicated and varied, and spinal "inverted V sign" is an important evidence for diagnosis. Early diagnosis and standard treatment are the key to obtaining a good prognosis.

[Key words] subacute combined degeneration of the spinal cord; vitamin B12; nitrous oxide

脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration, SCD)是由于维生素 B12 缺乏导致的以颈髓、胸髓后索及侧索损害为主的神经系统变性病,可伴有周围神经、脑白质及视神经受损。临床表现包括肢体麻木、无力、深感觉障碍、感觉性共济失调等,部分患者可出现认知障碍及精神异常^[1]。随着病程持续进展,患者神经系统的症状逐渐加重,反映了病变从最初的脊髓损伤部位向其他脊髓节段、脑组织及周围神经的进展,且部分损伤将变得不可逆。及时高剂量的肠外维生素 B12 替代治疗是阻止疾病进展的关键。因此,早期准确的诊断及治疗对改善 SCD 患者临床预后至关重要^[1]。然而,由于起病隐匿,临床表现复杂多样,该病误诊率高。本研究拟对 SCD 患者的病因、临床症状、神经系统体征、实验室检查指标、影像学特点及神经电生理表现进行回顾性分析,对一氧化二氮(nitrous oxide, N_2O)滥用导致的青少年 SCD 患者的临床特征进行归纳概括,以期提高临床医生对 SCD,尤其是青少年 SCD 的认识和关注。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 05 月—2022 年 10 月在北京医科大学附属北京朝阳医院收治的 SCD 患者 40 例,其中男性 22 例,女性 18 例。根据是否存在 N_2O 滥用分为单纯维生素 B12 缺乏组 34 例和 N_2O 滥用组 6 例。

1.2 纳入标准及排除标准 纳入标准:①临床表现为脊髓后索、侧索、周围神经损害的症状与体征;②血清维生素 B12 缺乏或维生素 B12 治疗后症状与体征改善。排除标准:其他脊髓或周围神经病变。

1.3 方法 回顾性分析 2 组的一般临床资料、临床表现、神经系统体征、实验室检查、电生理检查、影像学特征及临床预后。比较分析 N_2O 滥用与单纯维生素 B12 缺乏导致的 SCD 临床差异。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用 t 检验,非正态分布计量资料采用非参数秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入 SCD 患者 40 例。确诊时病程 < 3 个月 27 例(67.5%),确诊时病程 3~6 个月 3 例(7.5%),确诊时病程 6~12 个月 5 例(12.5%),确诊时病程 > 12 个月 5 例(12.5%)。病因与诱发因素:长期大量饮酒 12 例(30.0%),长期素食 5 例(12.5%),慢性萎缩性胃炎或消化道溃疡 9 例(22.5%),胃大部分切除术后 5 例(12.5%), N_2O 滥用 6 例(15.0%),无明确病因 8 例(20.0%)。临床呈亚急性(75.0%, 30/40)或慢性(25.0%, 10/40)起病。首发症状:患者多以感觉异常(90.0%, 36/40)和(或)肢体无力(27.5%, 11/40)起病,以记忆力减退起病 1 例(2.5%),以感觉性共济失调起病 1 例(2.5%)。症状:表现为感觉异常(92.5%, 37/40)、肢体无力(57.5%, 23/40)、行走不稳(45.0%, 18/40)、踩棉花感(17.5%, 7/40)、性格改变或精神异常(5.0%, 2/40)。体征:高级皮层功能减退(20.0%, 8/40)、肌力下降(50.0%, 20/40)、针刺觉减退(60.0%, 24/40)或过敏(12.5%, 5/40)、感觉平面(2.5%, 1/40)、位置觉和震动觉减退(67.5%, 27/40)、感觉性共济失调(37.5%, 15/40)、腱反射减弱(42.5%, 17/40)或亢进(7.5%, 3/40)、病理征(42.5%, 17/40)、Romberg 征(60.0%, 24/40)、Lhermitte 征(2.5%, 1/40)。

2.2 血清学检测结果 所有患者进行了维生素 B12 检测,其中维生素 B12 减低 15 例(37.5%)(N_2O 滥用组 0 例),维生素 B12 正常 11 例(27.5%)(N_2O 滥用组 2 例,33.3%),维生素 B12 升高 14 例(35.0%)(N_2O 滥用组 4 例,66.7%),维生素 B12 升高者中入院前曾接受过维生素 B12 治疗 11 例(78.6%)。行叶酸检测者 36 例,其中叶酸减低 7 例(19.4%)(N_2O 组检测 5 例减低 1 例,20.0%)。所有患者入院完善了血常规化验,贫血 19 例(47.5%),其中巨幼细胞贫血 15 例(78.9%),正细胞性贫血 3 例(15.8%),小细胞性贫血 1 例(5.3%)。行同型半胱氨酸检测者 38 例,其中血清同型半胱氨酸升高 30 例(78.9%)(N_2O 滥用组检测 4 例升高 2 例,50.0%)。13 例患者行抗内因子抗体及抗胃壁

细胞抗体检测,其中单纯抗内因子抗体阳性者 5 例 (38.5%),单纯抗胃壁细胞抗体阳性者 5 例 (38.5%),双阳性者 2 例 (15.4%),双阴性者 1 例 (7.7%)。

2.3 神经电生理检查结果 行感觉神经传导速度检测 15 例,其中感觉神经传导速度减慢 12 例 (80.0%),感觉神经动作电位波幅降低 5 例 (33.3%),未引出肯定波形 1 例 (6.7%),未见异常 3 例 (20.0%)。行运动神经传导速度检测 15 例,其中运动神经传导速度减慢 10 例 (66.7%),存在传导阻滞 3 例 (20.0%),运动神经动作电位波幅降低 4 例 (26.7%),未见异常 1 例 (6.7%)。行体感诱发电位

检测 8 例,结果均异常。行视觉诱发电位检测 4 例,结果均异常。

2.4 影像学检查结果 脊椎 MRI:38 例患者行脊椎 MRI 检查,其中存在髓内异常信号 35 例 (92.1%)。病变多位于颈髓及胸髓,在 T1WI 像上呈低信号,T2WI 像呈高信号。病灶位于颈髓 19 例 (54.3%),病灶位于胸髓 5 例 (14.3%),颈髓及胸髓均受累 11 例 (31.4%)。轴位上病变多位于脊髓后索及侧索,可见典型的“倒 V”征 28 例 (80%) (图 1)。经治疗后,多数患者病灶缩小或变淡 (图 1)。颅脑 MRI:37 例行颅脑 MRI 检查,其中存在脑白质高信号 9 例 (24.3%)。

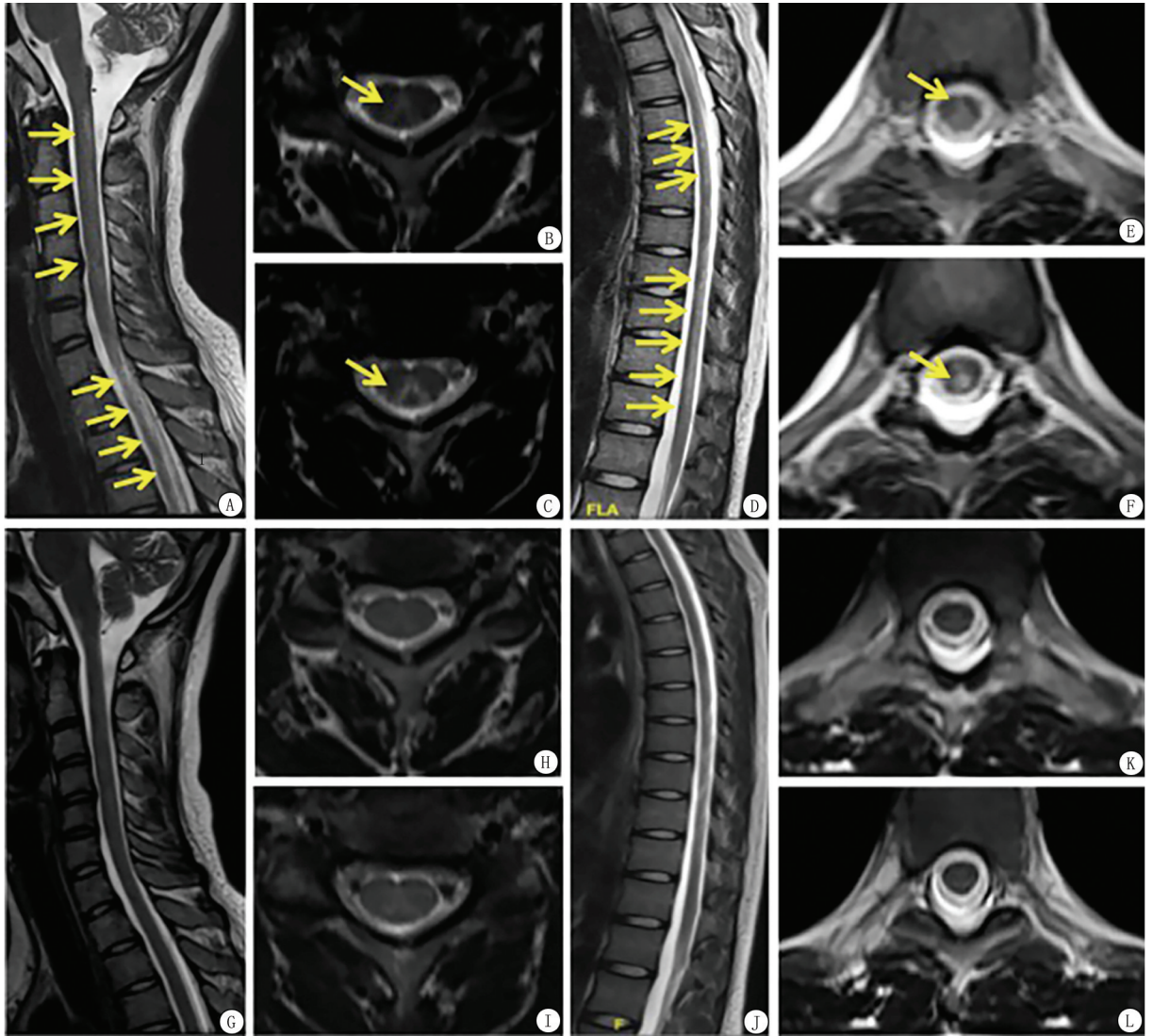


图 1 1 例 N₂O 滥用导致的 SCD 患者脊髓 MRI 表现

A.颈髓 C1~C6 见弥漫性 T2 高信号(箭头);B.颈髓病变呈“倒 V 征”;C.颈髓病变呈“倒 V 征”;D.胸髓 T1~T12 见弥漫性 T2 高信号(箭头);E.胸髓上段病变呈“倒 V 征”;F.胸髓下段病变呈圆点形;G.颈髓在随访时病变变淡;H.颈髓在随访时病变变淡;I.颈髓在随访时病变变淡;J.随访时胸髓病变变淡;K.随访时胸髓病变变淡;L.随访时胸髓病变变淡

Figure 1 Spinal MRI findings of a patient with SCD caused by N₂O abuse

2.5 疾病转归结果 所有患者均接受维生素 B12 (38 例接受甲钴胺 500~1 000 $\mu\text{g}/\text{d}$, 肌内注射), 接受腺苷钴胺(1 000 $\mu\text{g}/\text{d}$, 肌内注射)联合维生素 B1 (1 000 $\mu\text{g}/\text{d}$, 肌内注射)治疗 2 例。部分患者联合叶酸(5 mg/次, 1 次/d, 口服)及维生素 B6(10 mg/次, 2 次/d, 口服)和(或)复合维生素 B(2 片/次, 3 次/d, 口服)治疗。连续治疗 1~4 周后, 症状及体征不同程度好转伴随影像学病灶变淡或缩小 36 例(90%)。4 例(10%)病程 1 年以上的患者短期治疗未观察到明确的症状或体征改善。出院后患者继续肌内注射或口服维生素 B12 治疗。1 年随访, 除少数病程较长的患者遗留部分后遗症外, 多数患者预后良好。6 例 N₂O 滥用的患者中, 在治疗 3 个月后神经系统症状改善 2 例, 早期未观察到明显神经功能改善 4 例, 直到 1 年随访时症状基本改善。

2.6 N₂O 滥用与维生素 B12 缺乏导致的 SCD 临床特点比较 单纯维生素 B12 缺乏组平均年龄(65.24±10.91)岁, N₂O 滥用组平均年龄(20.67±3.39)岁, 比较差异有统计学意义($t=19.224, P<0.001$)。临床表现方面, 与单纯维生素 B12 缺乏导致的 SCD 患者相比, N₂O 滥用导致的 SCD 患者出现认知障碍比例更高[50.0%(3/6) vs. 14.7%(5/34), $\chi^2=3.971, P=0.046$]。实验室检查方面, 与单纯维生素 B12 缺乏导致的 SCD 患者相比, N₂O 滥用导致的 SCD 患者未显示明显维生素 B12 缺乏, 且巨幼细胞贫血比例少, 差异有统计学意义[0.0%(0/6) vs. 44.1%(15/34), $\chi^2=4.235, P=0.039$]。高同型半胱氨酸血症患者比例低, 但差异无统计学意义[50.0%(3/6) vs. 82.4%(28/34), $\chi^2=1.487, P=0.223$]。影像学表现方面, 与单纯维生素 B12 缺乏导致的 SCD 患者相比, N₂O 滥用导致的 SCD 患者脊髓 T2WI 高信号的比例略高[100.0%(6/6) vs. 91.2%(31/34), $\chi^2=0.572, P=0.449$]。

3 讨 论

脊髓亚急性联合变性与维生素 B12 缺乏密切相关。维生素 B12 主要通过动物性食物获取, 如鱼、肉和奶制品。正常膳食可以保证足量的维生素 B12 摄取, 长期素食者可导致维生素 B12 摄入不足。摄入的维生素 B12 与胃底壁细胞分泌的内因子形成稳定的复合物后, 于回肠远端被吸收。胃酸减少、慢性胃炎、胃切除术、使用质子泵抑制剂或抗酸剂、酗酒、抗胃壁细胞抗体或抗内因子抗体阳性等因素导致的维生素 B12 吸收不良是维生素 B12 缺乏最常见的原因^[2-3]。本研究中, 长期素食 12.5%, 长期

大量饮酒 30%, 存在慢性胃炎或胃溃疡 22.5%, 胃大部分切除术后 12.5%。在进行抗内因子抗体及抗胃壁细胞抗体检测的患者中, 92.3% 患者存在其中一种或同时存在以上 2 种抗体阳性, 除以上病因外, N₂O 滥用导致的 SCD 逐渐被报道和认识^[4-6]。N₂O 作为一种吸入性阵痛麻醉剂被广泛用于外科和牙科领域。由于其具有使人丧失痛觉、感到欣快、致人发笑的作用, 俗称为笑气。因为 N₂O 能迅速短暂地给人带来欣快和放松的感觉, 且廉价易得, 在国内外酒吧、夜店等娱乐场普遍流行。近些年来, N₂O 滥用成为一个日益严重的公共卫生问题, 特别是在青少年和年轻人。例如, 在英国, 8.7% 的 16~24 岁的年轻人表示在 2019—2020 年使用过 N₂O。此外, 法国 600 名卫生专业学生中有 3/4 的人使用过 N₂O^[7]。体内过量的 N₂O 通过不可逆的将维生素 B12 的钴 I 形式氧化为钴 II 及钴 III 形式, 干扰维生素作为辅酶的功能^[4]。本研究中, N₂O 滥用导致的 SCD 患者比例为 15%。

维生素 B12 作为辅酶参与同型半胱氨酸转化为蛋氨酸。蛋氨酸是髓鞘磷脂生成所必需的。因此, 维生素 B12 缺乏或功能异常影响髓鞘形成^[8]。多项研究^[9-10]证实维生素 B12 缺乏患者可出现脑白质损伤或脱髓鞘改变。维生素 B12 也是甲基丙二酰辅酶 A 变位酶的必需营养素和辅助因子, 甲基丙二酰辅酶 A 变位酶是线粒体中将甲基丙二酰辅酶 A 转化为琥珀酰辅酶 A 以及将 5-甲基四氢叶酸转化为四氢叶酸所必需的酶, 这是维持健康神经功能、DNA 合成和造血功能的 2 个重要反应^[8]。因此, 维生素 B12 缺乏可引起血液系统、消化系统、神经及精神系统异常表现。慢性维生素 B12 缺乏最突出的表现是神经系统症状, 多数患者以肢体远端的麻木无力起病, 随着疾病进展, 麻木无力逐渐向近端进展, 导致痉挛性瘫痪及广泛的感觉异常, 可伴有深感觉障碍、感觉性共济失调、步态不稳、踩棉花感、精神异常及认知障碍, 晚期可出现括约肌功能障碍^[3]。

实验室检查方面, 并非所有患者血清学检测均能显示维生素 B12 减低, 本研究中仅 37.5% 的患者入院时血清维生素 B12 减低。这可能由两方面因素。第一, 部分患者确诊前曾应用维生素 B12 治疗而无法准确反映实际维生素 B12 水平。本研究有 27.5% 的患者入院前曾接受过维生素 B12 治疗。第二, 当维生素 B12 转运障碍导致细胞内维生素 B12 缺乏或维生素 B12 利用障碍时, 虽然血清学化验维生素正常甚至升高, 但是患者仍可出现维生素 B12

缺乏相关表现。此时,巨幼细胞贫血、高同型半胱氨酸血症及高甲基丙二酸血症是间接反映维生素 B12 缺乏的敏感指标^[11]。由于维生素 B12 代谢障碍影响 DNA/RNA 合成,导致巨幼细胞性贫血,实验室检查可显示低血红蛋白伴平均红细胞体积增大。本研究中有 37.5% 存在巨幼细胞贫血。38 例进行了同型半胱氨酸检测,78.9% 同型半胱氨酸升高。

维生素 B12 缺乏导致的 SCD 多见于中老年人。本研究中,维生素 B12 缺乏导致的 SCD 平均发病年龄为(65.24±10.91)岁。Lindenbaum 等^[12] 研究报道 65 岁以上人群有 12% 存在维生素 B12 缺乏症。研究^[4] 显示,表面上维生素 B12 水平“正常”的老年人往往存在代谢性维生素 B12 缺乏。然而,N₂O 滥用导致的 SCD 多见于青少年,并且已经成为了日益严重的公共问题。研究^[13] 显示,每年约有 800 000 名年轻人滥用 N₂O,12%~20% 为青少年。来自乌克兰大学的一项调查显示 12% 的学生吸入 N₂O 用于娱乐,3% 的学生每月吸入一次 N₂O,63% 的使用者认为 N₂O 是安全的^[14]。在中国,关于 N₂O 使用的流行病学或临床研究非常有限。台湾食品药品监督管理局于 2004 年进行了一项全国调查,显示 1.3% 的青少年报告使用过 N₂O,这一比例相对低于西方国家^[15]。出现 SCD 症状的风险随着 N₂O 使用的增加而增加。每次使用一罐的人出现远端感觉异常的风险约为 1.9%,而每次使用 100 罐以上的人出现远端感觉异常的风险为 8.5%。Paris 等^[16] 研究报道 N₂O 滥用导致的 SCD 患者平均每周使用 580 罐(IQR 147.5~1 012.5) N₂O。然而,部分患者,尤其本身存在维生素 B12 缺乏的患者,即使吸入少量 N₂O 也可导致 SCD^[17]。尽管临床症状相似,有研究报道 N₂O 滥用导致的 SCD 患者精神异常及认知改变比例相对较高^[17]。本研究同样显示认知障碍在 N₂O 导致的 SCD 患者中较单纯维生素 B12 缺乏导致的 SCD 患者中比例高。Tani 等^[18] 研究显示,与单纯维生素 B12 缺乏导致的 SCD 相比,N₂O 滥用导致的 SCD 患者肢体无力发生率高,影像学检查脊髓 T2 高信号比例高。N₂O 滥用导致的 SCD 患者神经电生理检查表现出与维生素 B12 缺乏症不同的轴索功能障碍模式,即运动超兴奋性显著改变,而感觉超兴奋性变化不太明显,提示 N₂O 滥用可能具有不同于维生素 B12 缺乏症的独特病理过程。机制上,该研究提示 N₂O 滥用不仅可能通过阻断蛋氨酸代谢,还可能通过毒性作用影响神经节旁区引起轴突功能障碍。此外,本研究提示,N₂O 滥用导致的 SCD 患者维生素 B12 水平可正常

甚至升高,这可能与 N₂O 主要通过干扰维生素 B12 活性而非吸收有关。但考虑到 Tani 等^[18] 研究及本研究入组例数均较少,未来进一步大型研究明确 N₂O 滥用导致 SCD 的具体机制及临床特点具有重要意义。

MRI 是确诊 SCD 的首选检查。轴位脊髓 MRI T2WI 像可见类似倒“V”形的对称性高信号,被描述为“倒 V 征”^[19]。病变通常始于胸髓上段,呈上升或下降进展趋势。这种影像学表现需要与其他病因包括营养或代谢缺陷/毒性导致的脊髓病、脱髓鞘疾病、感染性疾病及脊髓梗死等相鉴别。营养或代谢缺陷/毒性导致的脊髓病包括铜缺乏性脊髓病^[20]、维生素 E 缺乏^[21] 和甲氨蝶呤诱导^[22] 的脊髓病。脱髓鞘疾病如多发性硬化,该病脊髓病灶形态无明显对称分布,多不超过两个脊髓节段,进展期可强化。感染性原因包括人类免疫缺陷病毒相关的空泡性脊髓病、疱疹病毒脊髓炎和神经梅毒(背螺旋体)^[23] 等。脊髓梗死在 MRI 上也可有类似的表现,但脊髓梗死通常呈急性发病,以脊后动脉闭塞引起脊髓缺血多见。本研究中 38 例患者行脊椎 MRI 检查,35 例(92.1%) 患者存在髓内异常信号,远高于以往研究报道^[24],考虑可能与本研究多数患者病程较短有关,仅 5 例患者病程超过 1 年。研究显示,病程越早显示髓内异常信号的可能性越高^[25]。此外,本研究纳入的患者几乎均为基于影像学显示典型的异常信号而确诊的,这也是导致本研究脊髓异常信号比例高的原因之一。

早期识别 SCD 并规范应用大剂量维生素 B12 治疗是获得良好预后的关键。目前推荐的治疗方案是 1 mg 维生素 B12 隔日肌内注射,持续 1~2 周,然后每周注射 1 次连续 1 个月,然后无限期的每月注射 1 次^[16]。然而临床实践中应根据患者的临床症状轻重酌情调整维生素 B12 注射的剂量及频率。本研究在确诊 SCD 后均接受连续 1~4 周的维生素 B12 500~1 000 μg/d 肌内注射,除 4 例病程超过 1 年的患者外,其余患者均获得不同程度的改善。需要注意 SCD 虽可治愈,但并非绝对良性病程,随着病程延长部分神经系统损害将不可逆。

综上所述,SCD 是一种与维生素 B12 缺乏密切相关的疾病。N₂O 滥用是青少年 SCD 患者的常见病因。该病起病隐匿且表现复杂多样,充分详细的病史采集及脊髓 MRI 检查对确诊至关重要。虽然该病是一种可治愈的疾病,但随着病程不断进展,部分损害将不可逆。因此,一经确诊应立即给予规范的大剂量维生素 B12 治疗。此外,本研究提示,当

青少年出现 SCD 相关表现时,应仔细询问是否存在 N₂O 滥用等情况。对于 N₂O 滥用导致的 SCD,除了维生素 B12 治疗外,应立刻戒断 N₂O 吸入。未来进一步大型研究明确 N₂O 滥用导致 SCD 的具体机制及临床特点具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Jhunjhnuwala D, Tanglay O, Briggs NE, et al. Prognostic indicators of subacute combined degeneration from b12 deficiency; A systematic review[J]. *PMR*, 2022, 14(4): 504-514.
- [2] Woodford AM, Chaudhry R, Conte GA, et al. Chronic atrophic gastritis presenting as hemolytic anemia due to severe vitamin B12 deficiency[J]. *Case Rep Hematol*, 2021, 2021:9571072.
- [3] Hayashi T, Mori N. Subacute combined degeneration of the spinal cord[J]. *Intern Med*, 2023, 62(6): 951-952.
- [4] Xiang Y, Li L, Ma X, et al. Recreational nitrous oxide abuse: Prevalence, neurotoxicity, and treatment[J]. *Neurotox Res*, 2021, 39: 975-985.
- [5] Zheng D, Ba F, Bi G, et al. The sharp rise of neurological disorders associated with recreational nitrous oxide use in china; A single-center experience and a brief review of chinese literature[J]. *J Neurol*, 2020, 267(2): 422-429.
- [6] Yoon JY, Klein JP. Subacute combined degeneration from nitrous oxide use[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(9): 832.
- [7] Ménétrier T, Denimal D. Vitamin B12 status in recreational users of nitrous oxide; a systematic review focusing on the prevalence of laboratory abnormalities [J]. *Antioxidant (Basel)*, 2023, 12(6): 1191.
- [8] Green R, Miller JW. Vitamin B12 deficiency [J]. *Vitam Horm*, 2022, 119: 405-439.
- [9] Song Y, Quan M, Li T, et al. Serum homocysteine, vitamin B12, folate, and their association with mild cognitive impairment and subtypes of dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 90(2): 681-691.
- [10] Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, et al. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency[J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(4): 122-129.
- [11] Omotosho YB, Ying GW, Orji R, et al. Recreational nitrous oxide-induced subacute combined degeneration [J]. *Cureus*, 2022, 14(3): e23409.
- [12] Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, et al. Prevalence of cobalamin deficiency in the framingham elderly population [J]. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60(1): 2-11.
- [13] 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.
- [14] Ng J, O'Grady G, Pettit T, et al. Nitrous oxide use in first-year students at auckland university[J]. *Lancet*, 2003, 361(9366): 1349-1350.
- [15] 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.
- [16] Paris A, Lake L, Joseph A, et al. Nitrous oxide-induced subacute combined degeneration of the cord: diagnosis and treatment[J]. *Pract Neurol*, 2023, 23(3): 222-228.
- [17] Patel KK, Mejia Munne JC, Gunness VRN, et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord following nitrous oxide anesthesia; A systematic review of cases [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 173: 163-168.
- [18] Tani J, Weng HY, Chen HJ, et al. Elucidating unique axonal dysfunction between nitrous oxide abuse and vitamin B12 deficiency[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 704.
- [19] Jauregui R, Patel R, Pleninger P. " Inverted V " sign in subacute combined degeneration of the spinal cord after recreational use of nitrous oxide; A rising and popular trend among young adults[J]. *J Clin Neurosci*, 2024, 126: 245-246.
- [20] Goodman BP, Chong BW, Patel AC, et al. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B12 deficiency; Partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(10): 2112-2114.
- [21] Vorgerd M, Tegenthoff M, Kuhne D, et al. Spinal MRI in progressive myeloneuropathy associated with vitamin E deficiency[J]. *Neuroradiology*, 1996, 38(Suppl 1): S111-S113.
- [22] Yi Y, Kang HJ, Shin HY, et al. Progressive myelopathy mimicking subacute combined degeneration after intrathecal chemotherapy[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(2): 246-249.
- [23] Chong J, Di Rocco A, Tagliati M, et al. MR findings in AIDS-associated myelopathy[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20(8): 1412-1416.
- [24] Cao J, Su ZY, Xu SB, et al. Subacute combined degeneration; A retrospective study of 68 cases with short-term follow-up [J]. *Eur Neurol*, 2018, 79(5/6): 247-255.
- [25] 姜明, 胡洪涛, 闫欣, 等. 亚急性联合变性病程不同时期 MRI 上病灶出现率及临床表现的差别[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(3): 222-225.

(本文编辑:何祯)