

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.21.007
文章编号: 1005-8982 (2025) 21-0041-07

临床药学·论著

拉莫三嗪联合维生素B12对小儿脑瘫合并癫痫 患儿氨基酸代谢与脑电图的影响*

周志玉, 孙映红, 韦苇, 卢红艳
(江苏大学附属医院 儿科, 江苏 镇江 212001)

摘要: **目的** 探讨拉莫三嗪联合维生素B12对小儿脑瘫合并癫痫患儿的氨基酸代谢指标及脑电图(EEG)的影响。**方法** 回顾性分析2022年4月—2023年10月江苏大学附属医院治疗的83例小儿脑瘫合并癫痫患儿的临床资料,按治疗方法分为对照组41例(拉莫三嗪治疗)和联合组42例(拉莫三嗪联合维生素B12治疗)。分析两组患儿治疗前后的脑电图(EEG) δ 波、 θ 波、 α 波、 β 波的相对功率;采用韦氏儿童智力量表(WISC-CR)评估患儿认知功能,包括全面智力指数(FIQ)、言语智力指数(VIQ)、操作智力指数(PIQ);比较两组患儿治疗前后的氨基酸代谢指标[冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、甘氨酸(Gly)],血清炎症因子指标[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],以及治疗后的不良反应。**结果** 联合组治疗前后 θ 波的差值大于对照组($P < 0.05$)。联合组治疗前后FIQ、VIQ和PIQ的差值均大于对照组($P < 0.05$)。联合组治疗前后Asp、Glu、Gly的差值绝对值大于对照组($P < 0.05$)。联合组治疗前后IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的差值均大于对照组($P < 0.05$)。联合组与对照组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 拉莫三嗪联合维生素B12治疗小儿脑瘫合并癫痫,能有效改善氨基酸代谢失衡和血清炎症因子水平,提高认知功能。

关键词: 小儿脑瘫; 癫痫; 拉莫三嗪; 维生素B12; 氨基酸代谢指标; 脑电图

中图分类号: R748

文献标识码: A

Effects of lamotrigine combined with vitamin B12 on amino acid metabolism and electroencephalogram in children with cerebral palsy complicated by epilepsy*

Zhou Zhi-yu, Sun Ying-hong, Wei Wei, Lu Hong-yan
(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of lamotrigine combined with vitamin B12 on amino acid metabolism and electroencephalogram (EEG) parameters in children with cerebral palsy complicated by epilepsy. **Methods** A total of 83 children with cerebral palsy and epilepsy were retrospectively enrolled and divided into a control group (lamotrigine treatment, $n = 41$) and a combination group (lamotrigine combined with vitamin B12 treatment, $n = 42$). EEG parameters (relative power of δ , θ , α , and β waves), cognitive function (assessed using the Wechsler Intelligence Scale for Children-Chinese Revised, WISC-CR, including full-scale intelligence quotient [FIQ], verbal intelligence quotient [VIQ], and performance intelligence quotient [PIQ]), amino acid metabolism indices (aspartic acid [Asp], glutamic acid [Glu], glycine [Gly]), serum inflammatory cytokines (IL-6, IL-1 β , TNF- α), and incidence of adverse reactions were analyzed before and after treatment. **Results** The combination group demonstrated significantly greater reductions in θ wave activity compared to the control group ($P < 0.05$). More

收稿日期: 2025-06-24

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(No: BK20230292)

[通信作者] 卢红艳, E-mail: lhy5154@163.com, Tel: 15862979315

pronounced improvements were observed in full-scale IQ (FIQ), verbal IQ (VIQ), and performance IQ (PIQ) scores in the combination group versus controls ($P < 0.05$). Significant between-group differences were noted in the changes of aspartic acid (Asp), glutamic acid (Glu), and glycine (Gly) levels ($P < 0.05$). The combination group showed greater reductions in IL-6, IL-1 β , and TNF- α levels than the control group ($P < 0.05$). No statistically significant difference was found in total adverse event incidence between groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of lamotrigine and vitamin B12 effectively improves amino acid metabolic balance, reduces inflammatory cytokine levels, and enhances cognitive function in children with cerebral palsy complicated by epilepsy.

Keywords: cerebral palsy in children; epilepsy; lamotrigine; vitamin B12; amino acid metabolism indices; electroencephalogram

小儿脑性瘫痪(简称脑瘫)是因胎儿或婴儿期发育过程中脑部非进行性损伤,导致患儿持续中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限的症候群。脑瘫患儿有多种共患病,癫痫是常见共患病之一,发生率为 35%~62%。癫痫是一种以反复病理性神经元异常放电为特征的神经系统疾病。其反复发作可加剧脑损伤,阻碍患儿的认知与运动功能发育,从而严重损害其生活质量及长期发展潜能^[1],给患儿家庭带来显著负面影响。目前脑瘫合并癫痫的发病机制尚未完全明确,可能涉及遗传、代谢异常及神经网络功能紊乱等多方面^[2]。有研究指出,天冬氨酸(aspartic acid, Asp)和谷氨酸(Glutamic acid, Glu)作为主要的兴奋性神经递质,参与调控突触传递并介导神经可塑性过程;而甘氨酸(Glycine, Gly)则属于抑制性神经递质,在平衡兴奋性信号中发挥关键作用。在脑瘫合并癫痫的患儿中,维持上述氨基酸的平衡对于神经元兴奋-抑制调控至关重要;其失衡可能加剧神经异常放电,从而诱发或加重癫痫发作^[3]。脑电图(Electroencephalogram, EEG)是评估癫痫活动与监测疾病进展的重要工具,不仅对辅助诊断具有重要意义,也为疗效评估提供了关键依据^[4]。维生素 B12 具有抗氧化与抗炎特性,而抗癫痫药物拉莫三嗪可通过稳定神经元膜电位、抑制异常放电发挥治疗作用^[5]。动物模型研究表明,联合使用拉莫三嗪与维生素 B12 能够协同抑制癫痫发生,减轻氧化应激及炎症反应,并改善行为学表现与神经组织损伤程度^[6]。本研究的创新性在于系统探究拉莫三嗪与维生素 B12 联合干预的综合效应,重点关注二者在抗氧化与抗炎途径中可能存在的协同机制,并综合运用行为学评估、脑电图监测及炎症指标分析等手段,全面评价该联合策略的治疗潜力,

旨在为脑瘫合并癫痫患儿提供一种更综合、有效的治疗新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2022 年 4 月—2023 年 10 月江苏大学附属医院治疗的 83 例脑瘫合并癫痫患儿的临床资料,根据治疗方式不同分为对照组 41 例(拉莫三嗪治疗)和联合组 42 例(拉莫三嗪联合使用维生素 B12 治疗)。纳入标准:①符合《脑性瘫痪共患癫痫诊断与治疗专家共识》的相关诊断标准^[7];②诊断后未接受过其他抗癫痫治疗;③年龄 3~12 岁;④患儿治疗前的癫痫发作频率均 ≥ 2 次/月。排除标准:①对本研究药物过敏;②具有严重肝肾功能不全,合并免疫系统缺陷及血液系统疾病;③近 1 个月使用过抗癫痫药物;④无法配合治疗和随访者。本研究获得医院医学伦理委员会的审查和批准(No:KY2024K1017)。对照组与联合组的性别构成、年龄、病程和癫痫发作频率比较,经 χ^2/t 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	癫痫发作频率/(次/月, $\bar{x} \pm s$)
联合组	42	22/20	5.18 \pm 1.46	9.36 \pm 2.09	2.73 \pm 0.76
对照组	41	23/18	5.75 \pm 1.39	10.04 \pm 2.16	3.02 \pm 0.82
χ^2/t 值		0.115	1.937	1.467	1.633
P 值		0.734	0.056	0.146	0.106

1.2 方法

对照组给予拉莫三嗪治疗[葛兰素史克(天津)有限公司,国药准字 J20130026,规格:50 mg]。在治疗初始阶段,按照患儿公斤体重计算,给予 0.15 mg/

($\text{kg}\cdot\text{d}$), 1 次/d, 连续服用 2 周; 随后服用频率 1 次/d, 剂量提升至 $0.3 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 直至达到最佳疗效。一般而言, 达到最佳疗效的维持剂量为 $1\sim 5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 疗程总计 6 个月。

联合组在此基础上联合使用维生素 B12 (山西云鹏制药有限公司, 国药准字 H14023321, 规格: $25 \mu\text{g}$), 剂量为 $15 \mu\text{g}/\text{d}$, 1 次/d, 疗程与对照组一致。

1.3 观察指标

1.3.1 EEG 各频段功率 治疗前后, 采用国际 10-20 系统放置电极, 记录时长 30 min, 患儿处于安静清醒状态下, 使用 Nihon Kohden EEG-1200C 脑电图仪 (日本光电工业株式会社) 采集数据, 分析 δ 波、 θ 波、 α 波、 β 波的相对功率。

1.3.2 认知功能 治疗前后, 采用韦氏儿童智力量表 (中国修订版) (Wechsler Intelligence Scale for Children-Chinese Revised, WISC-CR)^[8] 对患儿认知功能进行评估。该量表主要包括全面智力指数 (full-scale intelligence quotient, FIQ)、言语智力指数 (verbal intelligence quotient, VIQ) 和操作智力指数 (performance intelligence quotient, PIQ)。FIQ 基于所有子测试得分综合计算得出, 反映整体认知水平; VIQ 主要评估语言理解、词汇表达、算术推理等言语相关能力; PIQ 则侧重于空间视觉处理、图形推理及拼图操作等非言语任务的表现, 用于衡量儿童的实际操作与空间推理能力。

1.3.3 氨基酸代谢指标 治疗前后, 使用一次性血样采集卡采集患儿血涂片, 样本经甲醇沉淀蛋白后离心取上清液, 采用串联质谱法 (仪器型号: AB Sciex Triple Quad™ 5500, 美国 AB Sciex 公司生产) 检测 Asp、Glu、Gly 水平, 由上海锦测医学检验所完成分析。

1.3.4 血清炎症因子指标 治疗前后, 采集患儿上肢静脉血 3 mL, $3\ 000 \text{ r}/\text{min}$ 离心 6 min, 取上清液, 在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下保存待检。采用酶联免疫吸附试验定量分析白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 试剂盒均购自美国 R&D Systems 公司 (型号: Quantikine ELISA kits, IL-6: D6050, IL-1 β : DLB50, TNF- α : DTA00D)。

1.3.5 不良反应 统计并比较两组患儿低钾血症、皮疹、胃肠道反应等不良反应的发生率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 统计软件。计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的 EEG 各频段功率比较

两组患儿治疗前 δ 波、 θ 波、 α 波和 β 波比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿治疗后 δ 波、 α 波和 β 波比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患儿治疗后 θ 波比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 联合组治疗后 θ 波低于对照组。对照组治疗前与治疗后 θ 波比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 4.297$, $P = 0.000$); 联合组治疗前与治疗后 θ 波比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 11.768$, $P = 0.000$); 治疗后两组 θ 波均降低。两组患儿治疗前后 θ 波的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组治疗前后 θ 波的差值大于对照组。见表 2。

2.2 两组患儿的认知功能比较

两组患儿治疗前 FIQ、VIQ 和 PIQ 比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿治疗后 FIQ、VIQ 和 PIQ 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组治疗后 FIQ、VIQ 和 PIQ 均高于对照组。对照组治疗前与治疗后 FIQ、VIQ 和 PIQ 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t = 5.932$ 、 6.085 、 5.652 , 均 $P = 0.000$); 联合组治疗前与治疗后 FIQ、VIQ 和 PIQ 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t = 26.174$ 、 19.711 、 18.564 , 均 $P = 0.000$); 治疗后两组 FIQ、VIQ 和 PIQ 均升高。两组患儿治疗前后 FIQ、VIQ 和 PIQ 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组治疗前后 FIQ、VIQ 和 PIQ 的差值均大于对照组。见表 3。

2.3 两组患儿的氨基酸代谢指标比较

两组患儿治疗前 Asp、Glu 和 Gly 比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿治疗后 Asp、Glu 和 Gly 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组治疗后 Asp 和 Glu 低于对

表 2 两组患儿治疗前后 EEG 各频段功率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	δ波			θ波		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	42	11.02 ± 1.24	11.16 ± 1.31	0.10 ± 0.07	21.26 ± 2.99	17.19 ± 2.26	4.07 ± 1.06
对照组	41	11.06 ± 1.29	11.13 ± 1.07	0.09 ± 0.06	21.30 ± 3.06	19.33 ± 2.95	1.97 ± 0.45
t 值		0.144	0.114	0.686	0.060	3.715	10.617
P 值		0.886	0.909	0.495	0.952	0.000	0.000

组别	n	α波			β波		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	42	30.28 ± 4.22	29.60 ± 4.01	0.30 ± 0.20	8.52 ± 1.33	8.33 ± 1.25	0.20 ± 0.08
对照组	41	30.35 ± 4.26	30.15 ± 4.19	0.25 ± 0.18	8.49 ± 0.94	8.31 ± 1.18	0.19 ± 0.07
t 值		0.076	0.623	1.174	0.119	0.073	0.589
P 值		0.94	0.535	0.244	0.905	0.942	0.558

表 3 两组患儿治疗前后认知功能比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	FIQ			VIQ			PIQ		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	42	96.73 ± 2.12	99.48 ± 1.29	2.75 ± 0.68	94.37 ± 2.94	98.82 ± 1.81	4.45 ± 1.46	94.21 ± 2.98	98.69 ± 1.97	4.48 ± 1.56
对照组	41	96.45 ± 1.99	97.71 ± 1.45	1.34 ± 0.47	94.32 ± 2.86	96.24 ± 1.65	1.92 ± 0.70	94.39 ± 3.01	96.18 ± 1.78	1.79 ± 0.44
t 值		0.614	6.268	11.318	0.079	6.782	9.855	0.274	6.086	10.713
P 值		0.541	0.000	0.000	0.938	0.000	0.000	0.785	0.000	0.000

照组, Gly 高于对照组。对照组治疗前与治疗后 Asp、Glu 和 Gly 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t = 6.086、5.518、6.997$, 均 $P = 0.000$); 联合组治疗前与治疗后 Asp、Glu 和 Gly 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t = 6.937、7.152、-10.769$, 均 $P = 0.000$);

治疗后两组 Asp 和 Glu 均降低, Gly 均升高。两组患儿治疗前后 Asp、Glu 和 Gly 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组治疗前后 Asp、Glu、Gly 的差值绝对值大于对照组。见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后氨基酸代谢指标比较 ($\mu\text{mol/mL}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	Asp			Glu			Gly		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	42	57.53 ± 15.15	36.27 ± 16.86	21.26 ± 5.77	93.48 ± 22.27	72.13 ± 15.94	21.35 ± 6.42	25.71 ± 8.75	41.85 ± 8.01	16.14 ± 4.86
对照组	41	57.48 ± 15.09	51.15 ± 16.24	6.33 ± 2.13	93.25 ± 21.91	83.07 ± 16.18	10.18 ± 2.14	25.62 ± 7.91	34.95 ± 6.88	9.33 ± 2.50
t 值		0.015	4.094	15.224	0.047	3.103	10.731	0.049	4.205	7.384
P 值		0.988	0.000	0.000	0.962	0.003	0.000	0.961	0.000	0.000

2.4 两组患儿的血清炎症因子指标比较

两组患儿治疗前 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 比较, 经 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患儿治疗后 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组治疗后 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 均低于对照组。对照组治疗前与治疗后 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 比较, 经 t 检验, 差异

均有统计学意义 ($t = 8.841、7.090、7.000$, 均 $P = 0.000$); 联合组治疗前与治疗后 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($t = 15.374、21.447、23.605$, 均 $P = 0.000$); 治疗后两组 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 均降低。两组患儿治疗前后 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 的差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合组治疗前后 IL-6、

IL-1 β 和 TNF- α 的差值均大于对照组。见表 5。

表 5 两组患儿治疗前后血清炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6/(ng/L)			IL-1 β /(pg/mL)			TNF- α /(ng/L)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
联合组	42	10.64 \pm 2.09	5.47 \pm 0.63	5.17 \pm 2.18	17.65 \pm 2.16	9.42 \pm 1.02	8.23 \pm 2.39	67.73 \pm 5.25	46.35 \pm 2.62	21.38 \pm 5.87
对照组	41	10.59 \pm 2.13	8.28 \pm 0.93	2.31 \pm 0.92	17.68 \pm 2.19	12.53 \pm 1.43	5.15 \pm 1.62	67.68 \pm 5.54	56.75 \pm 3.18	10.93 \pm 6.39
t 值		0.108	16.151	7.818	0.063	11.428	6.887	0.042	16.278	7.753
P 值		0.914	0.000	0.000	0.950	0.000	0.000	0.966	0.000	0.000

2.5 两组患儿的不良反应比较

联合组与对照组不良反应总发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.484, P = 0.223$)。见表 6。

表 6 两组患儿的不良反应比较 例(%)

组别	n	低钾血症	胃肠道反应	皮疹	总计
联合组	42	1(2.38)	0(0.00)	1(2.38)	2(4.76)
对照组	41	2(4.88)	2(4.88)	1(2.38)	5(12.20)

3 讨论

小儿脑瘫合并癫痫多由脑瘫相关的大脑结构性损伤或发育异常所引起, 这些病理改变可导致神经元兴奋性异常升高及脑电活动不稳定, 从而显著增加癫痫发作的风险。此类神经系统损伤还可引发神经网络功能障碍, 进一步促进癫痫的发生与发展^[9]。该共病的进展涉及多种神经生物学与代谢途径的异常, 尤其在神经递质代谢及信号转导方面表现显著。如 HORVATH 等^[10]的研究表明, 氨基酸代谢的失衡可能与脑瘫合并癫痫患儿的神经病理生理状态有关。在药物治疗方面, 抗癫痫药物是控制癫痫发作的主要治疗手段。维生素 B12 在维持神经系统健康方面起着至关重要的作用, 特别是在神经髓鞘的合成和维护中, 这对于神经信号的有效传导至关重要^[11], 其缺乏可能导致多种神经系统疾病, 如周围神经病变和神经退行性改变。而拉莫三嗪作为一种新型抗癫痫药物, 其作用机制主要是调节神经传导和降低癫痫发作频率^[12]。在这样的背景下, 拉莫三嗪与维生素 B12 的联合应用为小儿脑瘫合并癫痫的治疗提供了新思路。该策略的核心优势在于可通过调节氨基酸代谢、抑制炎症因子释放等多重机制, 协同

改善脑功能、降低癫痫发作频率, 从而提升整体治疗效果并改善患儿生活质量。

癫痫样放电是由大脑神经元异常放电引起的电生理现象, 涉及神经元兴奋性、突触传递和神经网络稳定性等复杂过程^[13]。本研究结果显示, 治疗后两组患儿的 θ 波均显著低于治疗前, 且联合治疗组较对照组进一步降低。这表明, 维生素 B12 的神经保护作用可能不仅需要一定的时间来显现, 而且其效应在促进神经系统长期平衡和功能恢复方面尤为重要^[14-16]。维生素 B12 的作用可能不仅限于促进神经髓鞘修复, 还可通过调节脑内能量代谢、参与 DNA 修复过程以及影响神经递质合成等多种途径, 间接促进认知功能改善。TARDY 等^[17]的研究表明, 维生素 B12 在神经细胞的能量代谢、DNA 合成与修复以及多种神经递质的生物合成过程中均发挥关键作用, 提示其可能通过多靶点机制参与神经功能的恢复过程。因此, 维生素 B12 的作用不仅是修复受损的神经髓鞘, 而是通过多重机制支持神经细胞的生理功能, 进而有助于缓解痫性放电。

Asp、Glu 和 Gly 是神经系统中的重要神经递质, Asp 和 Glu 与兴奋性神经传递及癫痫等疾病密切相关^[18], 而 Gly 在抑制性神经传递中发挥作用。SODA 等^[19]研究指出, Glu 激活的 NMDA 受体在中枢神经系统中介导兴奋性神经传导。本研究发现, 联合组中 Glu、Asp 水平明显降低, Gly 水平显著升高, 提示拉莫三嗪联合维生素 B12 在调节神经递质平衡方面具有独特的优势。拉莫三嗪通过抑制 Glu 的释放来减少过度的兴奋性神经活动, 从而缓解癫痫症状^[20]。维生素 B12 则具有神经保护作用, 促进神经细胞代谢健康, 维持髓鞘的完整性, 支持神经系统的长期稳定性^[21]。因此, 联合治疗可能

通过双重机制:一方面,拉莫三嗪抑制兴奋性神经递质的过度释放;另一方面,维生素 B12 增强神经细胞功能,两者协同作用调节神经递质平衡,从而改善认知功能。

本研究结果显示,联合组患儿血清 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等促炎因子水平较对照组显著降低。维生素 B12 可能通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活,阻断 I κ B α 蛋白的磷酸化与降解,减少 NF- κ B 的核转位,进而下调 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的转录与释放^[22-23]。维生素 B12 的活性形式甲钴胺作为重要甲基供体,通过降低活性氧水平、维持线粒体功能减轻氧化应激,抑制核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 炎症小体组装活化^[24-25]。这些抗炎机制与拉莫三嗪抑制 Glu 释放、稳定神经元膜电位的药理作用相互协同,共同减轻神经炎症反应,改善突触可塑性,促进神经功能恢复,为脑瘫合并癫痫患儿的临床治疗提供了新的治疗靶点和理论依据。

综上所述,拉莫三嗪与维生素 B12 联合治疗可显著改善脑瘫合并癫痫患儿的氨基酸代谢、减轻神经炎症、减少脑电图异常放电,并提升其认知功能,展现出潜在的临床应用价值。然而,本研究尚存在一定局限性,如样本量有限且为单中心设计,可能影响结果的普适性。后续研究可进一步扩大样本规模、开展多中心协作验证,并深入探讨该联合方案在不同年龄、病程分期患儿中的疗效差异及其长期安全性,以期为个性化治疗策略的制订提供更可靠的循证依据。

参 考 文 献 :

- [1] CHIANG K L, KUO F C, CHENG C Y, et al. Prevalence and demographic characteristics of comorbid epilepsy in children and adolescents with cerebral palsy: a nationwide population-based study[J]. *Childs Nerv Syst*, 2019, 35(1): 149-156.
- [2] 袁海,李杏,黄诗琴,等.左乙拉西坦治疗儿童良性癫痫伴中央颞区棘波合并睡眠中癫痫性电持续状态的临床效果及对放电指数的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(7): 85-89.
- [3] ONG C, DAMISAH E C, GRUENBAUM S E, et al. Increased branched-chain amino acids at baseline and hours before a spontaneous seizure in the human epileptic brain[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(6): e88-e97.
- [4] 丁锦荣,刘小江,周旭,等.外伤性癫痫患者 miR-7 和凋亡分子与 EEG 放电指数及脑电图异常的关系[J]. *临床神经外科杂志*, 2022, 19(5): 569-573.
- [5] 程哲,杜爱玲,陈雷音,等.奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦对伴中央-颞区棘波的自限性癫痫患儿认知功能的影响[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2023, 38(11): 874-880.
- [6] FILIZ A K, GUMUS E, KARABULUT S, et al. Protective effects of lamotrigine and vitamin B12 on pentylenetetrazole-induced epileptogenesis in rats[J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 118: 107915.
- [7] 中华医学会儿科学分会康复学组,中华医学会儿科学分会神经学组.脑性瘫痪共患癫痫诊断与治疗专家共识[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(16): 1222-1226.
- [8] 高亚茹,李蕊,渠蕊,等.伴中央颞区棘波的自限性癫痫患儿停药后认知和行为功能的研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(11): 18-25.
- [9] COOPER M S, MACKAY M T, DAGIA C, et al. Epilepsy syndromes in cerebral palsy: varied, evolving and mostly self-limited[J]. *Brain*, 2023, 146(2): 587-599.
- [10] HORVATH G A, BLAU N, FERREIRA C R. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic disease. V. Cerebral palsy phenotypes[J]. *Mol Genet Metab*, 2022, 137(4): 445-448.
- [11] SHARAWAT I K, RAMACHANDRAN A, ELWADHI A, et al. Nutritional vitamin B12 deficiency-associated infantile epileptic spasms syndrome: clinico-neurophysiological presentation, response to treatment, and neurodevelopmental outcome[J]. *Seizure*, 2023, 110: 93-98.
- [12] 王红坤,龙妮娅.左乙拉西坦联合拉莫三嗪治疗癫痫的疗效及其对血清炎症因子的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(8): 963-968.
- [13] MAGLOIRE V, SAVTCHENKO L P, JENSEN T P, et al. Volume-transmitted GABA waves pace epileptiform rhythms in the hippocampal network[J]. *Curr Biol*, 2023, 33(7): 1249-1264.e7.
- [14] MILES L M, ALLEN E, CLARKE R, et al. Impact of baseline vitamin B12 status on the effect of vitamin B12 supplementation on neurologic function in older people: secondary analysis of data from the OPEN randomised controlled trial[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(10): 1166-1172.
- [15] 韩欣,丁晓玲,包蕊,等.维生素 B12 联合鼠神经生长因子对脑瘫幼鼠智力的改善作用及机制研究[J]. *安徽医药*, 2022, 26(1): 197-201.
- [16] REYNOLDS E H. Folate, vitamin B12, one carbon metabolism and the nervous system[J]. *J Neurol Sci*, 2025, 476: 123627.
- [17] TARDY A L, POUTEAU E, MARQUEZ D, et al. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: a narrative review of the biochemical and clinical evidence[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 228.
- [18] CHEN T S, HUANG T H, LAI M C, et al. The role of glutamate receptors in epilepsy[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3): 783.
- [19] SODA T, BRUNETTI V, BERRA-ROMANI R, et al. The emerging role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the cardiovascular system: physiological implications, pathological consequences, and therapeutic perspectives[J]. *Int J Mol Sci*,

- 2023, 24(4): 3914.
- [20] DU X, WANG B B, WANG H, et al. Is the regulation of lamotrigine on depression in patients with epilepsy related to cytokines?[J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e33129.
- [21] JULIAN T, SYEED R, GLASCOW N, et al. B12 as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2221.
- [22] CHIO C C, LIN H J, TIAN Y F, et al. Exercise attenuates neurological deficits by stimulating a critical HSP70/NF- κ B/IL-6/synapsin I axis in traumatic brain injury rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 90.
- [23] DUAN Y W, CHEN S X, LI Q Y, et al. Neuroimmune mechanisms underlying neuropathic pain: the potential role of TNF- α -necroptosis pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7191.
- [24] WALSH D J, BERNARD D J, FIDDLER J L, et al. Vitamin B12 status and folic acid supplementation influence mitochondrial heteroplasmy levels in mice[J]. *PNAS Nexus*, 2024, 3(4): pgae116.
- [25] MATHEW A R, di MATTEO G, la ROSA P, et al. Vitamin B12 deficiency and the nervous system: beyond metabolic decompensation-comparing biological models and gaining new insights into molecular and cellular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 590.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 周志玉, 孙映红, 韦苇, 等. 拉莫三嗪联合维生素 B12 对小儿脑瘫合并癫痫患儿氨基酸代谢与脑电图的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(21): 41-47.

Cite this article as: ZHOU Z Y, SUN Y H, WEI W, et al. Effects of lamotrigine combined with vitamin B12 on amino acid metabolism and electroencephalogram in children with cerebral palsy complicated by epilepsy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(21): 41-47.