

Angelman综合征患者癫痫发作药物治疗的研究进展

赵娜¹, 史雷敏¹, 岳亚非¹, 郭向阳^{2*}

¹西安医学院研究生院, 陕西 西安

²陕西省人民医院儿童保健科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年5月16日; 录用日期: 2026年6月9日; 发布日期: 2026年6月23日

摘要

Angelman综合征(AS), 也叫天使综合征, 患者会在儿童期发生难治性癫痫发作, 发生率高达90%, 本文回顾了AS的癫痫发生机制与癫痫表型, 系统总结了现有抗癫痫药物的治疗效用, 左乙拉西坦和氯巴占是最常用的抗癫痫药物(Anti-seizure medications, ASMs), 并展望了未来的精准治疗方案, 分子疗法的发展为癫痫发作的精准治疗带来了希望。

关键词

Angelman综合征, UBE3A, 癫痫, 左乙拉西坦, 氯巴占

Research Progress on Drug Treatment of Epileptic Seizures in Patients with Angelman Syndrome

Na Zhao¹, Leimin Shi¹, Yafei Yue¹, Xiangyang Guo^{2*}

¹Postgraduate Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Child Health, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: May 16, 2026; accepted: June 9, 2026; published: June 23, 2026

Abstract

Angelman syndrome (AS), causes severe and refractory epileptic seizures in children, with an

*通讯作者。

文章引用: 赵娜, 史雷敏, 岳亚非, 郭向阳. Angelman 综合征患者癫痫发作药物治疗的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(3): 253-262. DOI: 10.12677/jcpm.2026.53205

incidence rate as high as 90%. This article reviews the epilepsy pathogenesis and epileptic phenotypes of AS, systematically summarizes the therapeutic efficacy of existing anti-epileptic drugs, levetiracetam and clonazepam are the most commonly used anti-epileptic medications (Anti-seizure medications, ASMs), and looks forward to future precise treatment plans. The development of molecular therapies brings hope for precise treatment of epileptic seizures.

Keywords

Angelman Syndrome, UBE3A, Epilepsy, Levetiracetam, Clobazam

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Angelman 综合征是一种严重的神经发育障碍性疾病，英国的 Harry Angelman 医生在 1965 年报告了一种影响三名儿童的罕见病症，他们表现出七个特征性症状：头骨枕骨区凹陷；原发性视神经萎缩伴脉络膜发育不全；异常气脑图指示脑萎缩；智力迟钝；阵发性大笑；共济失调；以及伸舌能力受限。这些孩子被称为“木偶儿童”[1]。AS 中的癫痫患病率非常高，并且通常对抗癫痫药物耐药。80%至 90%的 AS 患者自幼年期起即出现难治性癫痫发作，并伴有特征性的脑电图异常[2][3]。癫痫发作的严重程度、频率和药物难治性显著影响 AS 患者及其照料者的生活质量。儿童期癫痫得到充分缓解是改善健康相关生活质量的最关键的优先事项。此外，更好地理解发病机制以及分子疗法的发展为更好的治疗癫痫。本文将依次讨论机制、表型、现有药物和未来方向。

2. AS 患者的癫痫发生机制

AS 如何导致癫痫发生的机制，目前仍相对缺乏了解。然而，理解癫痫发生机制对于选择和开发有效的癫痫发作疗法有重要意义。AS 的致病性经历了多个阶段。

关于癫痫发生的研究集中在 γ -氨基丁酸功能障碍，因为编码 GABAA 受体三个亚基的基因位于 15q11-q13 区域。但 30%没有大片段 15q11-q13 缺失的 AS 患者仍有很高的癫痫发作风险，研究已转向探索母源 UBE3A 基因功能丧失如何直接参与癫痫发生[4][5]。母源 UBE3A 基因表达缺失导致 Ube3a 蛋白缺乏，这些蛋白对于泛素连接酶途径的正常功能至关重要。这种功能失调的泛素连接酶途径破坏了突触可塑性。此外，突触发生和神经元形态发生改变，神经元轴突口径和树突棘密度降低。来自 AS 患者诱导多能干细胞的神经元也表现出更去极化的静息膜电位和成熟动作电位发放减少[1][5]。

除了异常的细胞特性外，越来越多的研究关注导致神经元和网络兴奋 - 抑制环路功能障碍的各种途径。一项动物研究表明，虽然 AS 中投射到新皮质锥体神经元的兴奋性和抑制性神经传递均减少，但抑制性神经传递减少程度更大，导致细胞和环路水平的兴奋 - 抑制失衡。环路兴奋性也可能源于紧张性抑制的减少。GABA 能缺陷可能通过涉及皮层外环路导致弥漫性皮层和/或皮层下环路功能障碍[1][5]。

3. AS 的癫痫表型

AS 的几个独特特征，如癫痫发作类型、难治性和病史，决定了 ASM 的选择和治疗的积极程度。在 AS 中，约 80%~90%的个体患有癫痫，发作最常见于 1 至 3 岁之间。然而，约 25%的患者在婴儿期出现

癫痫。癫痫发作类型多样，以全面性发作为主。缺失亚型及癫痫表型严重程度和癫痫患病率增加相关。与非缺失亚型相比，缺失亚型的儿童癫痫发作出现更早、住院风险更高，且在六岁前处方的 ASM 数量持续增加[6]。

癫痫发作通常发生在 1 至 3 岁之间，但可发生于任何年龄；大多数在 5 岁时出现。癫痫发生在高达 90% 的个体中，并且在 15q11.2-q13 缺失的人群中更常见[7] [8]。癫痫发作通常与全身性的、有点特异性的脑电图变化有关：高振幅 delta 活动，伴有间歇性尖峰和慢波放电(有时观察到缺口 delta 模式)；在大范围内进行有节奏的 θ 活动；在头部的后三分之一处有节奏地尖锐的 θ 活动 5~6/s，形成带有小尖刺的复合体。这些通常是由闭眼促进或仅在闭眼时看到的[7] [8]。

癫痫发作类型可能多种多样；最常见的是肌阵挛性、失张力性、全身性强直阵挛和非典型缺失[9] [10]。多达 50% 的个体会出现多种癫痫发作类型。婴儿痉挛症很少见。癫痫发作在整个成年期持续存在。脑部 MRI 可能显示轻度萎缩和轻度髓鞘形成不良，但没有结构性病变[11]。

非惊厥性癫痫持续状态(NCSE)可能发生在儿童[12]和成人[13]中。这种类型的状态可能无法在临床上得到认可，但可能与发育技能的丧失和意识的降低有关，并且可能持续数小时甚至数天[14] [15]。最常见的是非典型失神或肌阵挛型 NCSE，导致警觉性下降、非典型失神状态、失张力头下垂、肌张力减退和/或肌阵挛性运动[16] [17]。

非癫痫性肌阵挛(NEM)，也称为皮质肌阵挛，应与具有 EEG 特征的真性癫痫发作区分开来。NEM 可以包括抽搐、抽搐样或抽搐运动，没有明显的意识改变，也没有癫痫样脑电图变化。NEM 通常发生在青少年和年轻人中[18] [19]。

在 AS 中，全面性和局灶性癫痫发作均有报道[20]。最常见的发作类型是肌阵挛发作，尤其是在婴儿期。失张力发作和非典型失神发作也是 AS 中常见的全面性发作类型。AS 中的癫痫发作通常对 ASM 耐药。AS 中的首次发作可能是热性惊厥。癫痫持续状态在 AS 中非常普遍，尤其是在缺失亚型中，发生率为 35%~85%。非惊厥性癫痫持续状态在 AS 中尤其常见，需要高度警惕和及时的脑电图监测以早期发现。适当的药物治疗管理还涉及正确的癫痫综合征诊断以及区分癫痫发作与非癫痫事件。一些 AS 病例曾被报道伴有婴儿痉挛症或 Lennox-Gastaut 综合征，但可能存在误诊。临床医生还应注意一些可能模仿癫痫发作的非癫痫事件，通常不需要积极的 ASM 治疗。

4. 治疗

由经验丰富的神经科医生 ASM 标准化治疗：首选单药使用，但癫痫发作很常见。一些无法控制的癫痫发作受益于生酮或低血糖饮食。在 AS 中，儿童早期通常需要积极的药物治疗来控制癫痫发作，因为许多患者在青春期癫痫发作会自发明显改善。然而，也有报道称在青少年晚期和二十岁出头的癫痫缓解后，在三四十岁时癫痫复发。因此，在整个成年期都应注意细微的失神和肌阵挛发作并进行适当管理。AS 是一种罕见疾病，伴有早发性难治性癫痫发作。因此，需要能够接触到在管理儿童癫痫方面具有独特专业知识的癫痫专科医生。这些提供者应与照料者建立信任关系，以制定充分的治疗计划[8] [15] [21]。

患儿家属应记录癫痫发作的症状、频率、持续时间和严重程度，以确定任何 ASM 的可能疗效。他们还应严格执行药物依从性并避免潜在的癫痫诱发因素。由于许多 AS 患者可能出现热性惊厥或发热诱发的惊厥，应提供关于使用退热药对症治疗发热的教育。然而，热性癫痫持续状态应像非热性癫痫持续状态一样进行更积极的治疗。由于缺乏严格的临床数据或管理指南来指导 AS 癫痫发作的治疗，处方实践基于临床经验、各种 ASM 的副作用特征、伴随药物效应以及其他合并症的存在。关于癫痫发作管理的前瞻性药物治疗研究很少，特定 ASM 在治疗癫痫发作方面的有效性依赖于低质量研究和专家意见。然而，AS 中的回顾性病历审查和问卷调查研究在确定一种 ASM 相对于其他 ASM 的相对疗效和耐受性方

面已被证明有所帮助。由于怀疑 AS 中存在 GABA 能功能障碍, 临床医生曾将针对 GABA 能信号传导的 ASMs 用作 AS 的一线治疗。然而, 新型 ASMs 已成为更具吸引力的选择。通常, 优选具有广谱活性的 ASMs, 新型 ASMs 的快速引入为定制治疗选择提供了前所未有的机会[22]。

4.1. 左乙拉西坦(LEV)

自上市以来, 左乙拉西坦已成为最常用的 ASM。左乙拉西坦(LEV)是认知增强药物吡拉西坦的类似物。有研究表明 LEV 可与突触小泡相关蛋白 SV2A 结合, 从而影响动作电位依赖性 GABA 能神经传递。此外 LEV 能拮抗锌的作用(苔藓纤维突触激活时能释放锌)。左乙拉西坦对局灶性发作和全面性发作具有广谱活性, 且副作用发生率低, 无严重的危及生命的不良作用。该药物另一优势在于与其他抗癫痫药物的相互作用风险较低。一项回顾性研究显示[22] [23], 左乙拉西坦使 86% 的受试者癫痫发作减少 90%。尽管约 20% 的患者报告了负面行为后果, 但 80% 的患者持续接受 LEV 治疗。LEV 通常作为耐受性良好辅助抗癫痫药物(ASM)使用(剂量范围为 6.15 至 210 mg/kg/d) [24] [25]。尽管使用日益广泛, 但 LEV 使用的主要担忧是其治疗会诱发行为学副作用(攻击行为、情绪不稳定、对立行为和精神病性症状)。这种行为问题在智障患者中尤为普遍。部分研究中使用吡哆醇可对抗 LEV 的行为学副作用[26] [27]。

4.2. 氯巴占(CLB)

氯巴占(CLB)是一类 1,5-苯二氮卓类药物, 与地西洋、氯硝西洋等 1,4-苯二氮卓类药物相比, 其副作用更少且耐受性更好。CLB 通过结合 GABA A 受体的 $\alpha 2$ 和 $\gamma 2$ 亚基(而非其他苯二氮卓类药物常见的 $\alpha 1$ 和 $\gamma 2$ 亚基)发挥作用。氯巴占对 $\alpha 2$ 受体亚基的相对选择性降低了其引发嗜睡的可能性, 这或许可以解释与苯二氮卓类药物相比不易产生耐药性[9] [28]。

氯巴占已被证明比传统的 1,4-苯二氮卓类药物副作用更少, 耐受性更好[21]。在 AS 患者中, 它现在是第二广泛使用的 ASM。氯巴占通常耐受性良好。在 AS 患者中已是第二广泛的抗癫痫药物(仅次于左乙拉西坦的使用频率) [25] [29], 一项研究显示, 接受 CLB 治疗的患者中超过 90% 的癫痫发作频率降低超过 90%, 长期疗效持续且不引发显著的快速耐受现象, 75% 的患者仍持续用药。CLB 通常耐受性良好, 多数不良反应较轻且能耐受, 若疗效不好, 应逐量减药以免产生戒断反应[30]。

4.3. 拉莫三嗪(LTG)

拉莫三嗪是一种第二代 ASM, 自 20 世纪 90 年代初获批。作为钠通道阻滞剂, LTG 对局灶性和全面性癫痫均有效[31]。对 Lennox-Gastaut 综合征等严重癫痫性脑病相关的多种癫痫类型具有广谱活性[32]。由于其广谱作用特性, LTG 与丙戊酸类似, 常作为辅助治疗或单药疗法用于各类癫痫的治疗[33] [34]。此外, LTG 可能因其良好的长期安全性及对认知和行为无不良影响而具有优势。尽管钠通道阻滞剂(如苯妥英和卡马西平)通常不适用于 AS 患者, 因其可能加重失神发作和/或肌阵挛发作, LTG 在 AS 患者中却常被使用。拉莫三嗪可能具有诱发肌阵挛的副作用, 但该药物总体耐受性良好, AS 患者中未见肌阵挛加重的明确报告。由于 LTG 与其他钠通道阻滞剂的作用机制存在差异, 除钠通道阻断外, 研究者还提出了多种作用机制。Kuzinecky 等学者在磁共振波谱(MRS)研究中发现, 健康志愿者接受 LTG 治疗 4 周后, 其脑内 γ -氨基丁酸(GABA)浓度显著升高。此外, 拉莫三嗪可促进海马区 GABAB3 亚基的表达。皮疹是导致 LTG 停药的最常见原因。其可能导致危及生命的严重多形性红斑样皮疹[34]。

在使用 LTG 期间出现皮疹的总体发生率约为 10% 至 12%, 通常在治疗的前 4 周内出现, 8 周后则罕见[34]。尽管这种免疫介导的超敏反应风险在 AS 人群中并不显著高于普通人群, 但仍需密切监测皮疹及相关流感样症状、淋巴结肿大或嗜酸性粒细胞增多, 因为儿童及与丙戊酸钠联合治疗时的超敏反应风险

略高。需特别注意避免快速增加 LTG 剂量，对于既往对其他药物(包括 AMS)有过敏反应的患者也需采取特殊预防措施。

4.4. 乙琥胺(ETS)

对于儿童失神癫痫相关的典型失神发作，乙琥胺(ETS)作为一种 T 型钙通道阻滞剂，是最常用的抗癫痫药物。该药物也被广泛用于治疗失神癫痫的非典型发作，这是 AS 中常见的癫痫发作类型。Bobylova 等学者在两名 AS 患者中采用高剂量辅助乙琥胺(ETS，血清浓度超过 110 ug/ml)联合丙戊酸盐治疗非典型失神发作[28]。这些患者中央波复合波的减少与显著的临床改善相关。丙戊酸盐可能升高乙琥胺水平，因此对于难治性失神发作患者，丙戊酸盐与 ETS 的联合用药具有临床价值。据报道引起体位异常和药物诱发性狼疮，但这些情况极为罕见。常见的不良反应包括嗜睡、头痛、恶心等，且这些症状通常轻微且患者可耐受[28]。

4.5. 丙戊酸盐(VPA)

丙戊酸盐已使用超过 50 年。在治疗 AS 癫痫发作方面，它曾被用作一线 ASM 之一。它是首个对多种癫痫类型具有广谱活性对药物，且其镇静作用极小[35]。VPA 可提升大脑中 γ -氨基丁酸(GABA)水平，这可能是由于抑制了 GABA 转氨酶或是谷氨酸脱羧酶活性增强，又或是 GABA 转运蛋白表达下调所致。尽管 VPA 对局灶性癫痫发作有效，但其主要用途是治疗多种以全面发作为主的癫痫类型，例如失神发作、肌阵挛发作以及全面性强直-阵挛发作[36]。然而，由于其副作用的担忧以及其他耐受性更好的 ASMs 的出现，其作为一线治疗的使用正在减少。副作用包括意识模糊状态与昏睡、震颤、共济失调、行为恶化、意识模糊状态、肝毒性风险等。特发性震颤是 VPA 常见的剂量相关性副作用，对于基线存在抽动的 AS 患者尤为棘手。难治性癫痫发作的 AS 患儿多为低龄且接受多药治疗，这是致命性肝毒性的显著风险因素(<3 岁患儿风险为 1/600)。

4.6. 布瓦西坦(BRV)

LEV 类似物 BRV 用于治疗局灶性癫痫发作[31]。BRV 与 SV2A 的结合亲和力比 LEV 高 15 至 30 倍[9]。目前关于 BRV 用于 AS 患者的公开研究数据有限。然而，由于其潜在的行为副作用可能少于左乙拉西坦(LEV)，BRV 在该人群中的应用前景十分广阔。一项为期 12 周的治疗报告显示，从 LEV 突然转换为 BRV 后，29 例转用 BRV 的患者中有 27 例报告了具有临床意义的行为副作用减轻及健康相关生活质量改善[31]。关键在于验证这项小型研究的积极结果能否在 AS 患者中复现，以及那些虽获得良好癫痫控制但无法继续使用 LEV 的患者是否能从 BRV 转换中获益。由于 BRV 的增加鉴于脂溶性及快速通过血脑屏障的能力，仍需进一步研究静脉 BRV 是否可用于治疗 AS 患者的早期癫痫持续状态[31]。

4.7. 氯硝西洋

氯硝西洋(CLN)，一种 1,4-苯二氮卓类药物，曾被广泛应用于 AS 患者的长期抗肌肉痉挛药，苯二氮卓类药物通过结合 GABAA 受体的变构位点，增强氯离子传导，使神经元膜超极化并加强抑制性神经传递。一项研究显示，CLN 是 AS 患者第二常用的抗肌肉痉挛药[9] [25]。然而，CLN 的副作用(如镇静、肌张力下降和流涎增多)对患者不利。由于对耐受性和镇静作用顾虑，其作为日常抗肌肉痉挛药的使用在发达国家逐渐减少[25]。

4.8. 托吡酯(TPM)

托吡酯(TPM)是 20 世纪 90 年代在许多国家获批的第二代抗癫痫药物(Antiepileptic Drugs, ASMs)。它

是一种广谱抗癫痫药物，可作为单一疗法和辅助疗法治疗各种类型的癫痫发作[9]。在一项基于问卷的研究中，Thibert 等人报告称，在 AS 患者中，TPM 是使用第二广泛的抗癫痫药物(与氯硝西泮的使用相当；丙戊酸盐是该队列中最常用的抗癫痫药物)[25]。在该研究中，三分之一的患者曾接触过 TPM。托吡酯在 AS 患者群体中的疗效可能源于其对 GABA 受体的正性变构调节作用和普遍的 GABA 拟似效应。然而，在 AS 患者群体中，托吡酯可能引起的认知不良反应和食欲抑制是一个值得关注的重要问题。

4.9. 大麻二酚(CBD)

大麻二酚(CBD)是一种源自大麻属植物(*Cannabis Sativa*)的化学物质，作为 GABA_A 受体的正向变构调节剂，可能促进 γ -氨基丁酸能(GABAergic)神经传递[36]。大麻自古以来就被用于治疗癫痫，直到最近，大众媒体和公众压力的推动下，人们才重新对其使用产生兴趣。部分 AS 患者表现出与 LGS 相似的临床表型。随后，多项采用药物 CBD 制剂的高质量随机对照试验相继开展，该产品目前已获得多个监管机构批准，用于治疗与 Dravet 综合征、Lennox-Gastaut 综合征及结节性硬化症相关的癫痫发作。在 AS 小鼠模型中，腹腔注射 CBD 可抑制高热和声诱发电击，并可使得脑电图中的 θ 波和 δ 波减慢，但未能降低肌阵挛或强直 - 阵挛发作的易感性[36]。由于 CBD 与氯巴占具有协同效应，这种联合治疗可能具有潜在获益。

4.10. 非尔氨酯(FBM)

非尔氨酯很少在 AS 患者中使用。除抑制 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)诱导的细胞内钙电流外，FBM 还具有类似巴比妥类药物的增强 γ -氨基丁酸(GABA)介导的氯离子电导作用[27]。非巴胺具有显著的积极行为效应且不会产生明显镇静作用，这对部分 AS 患者可能具有优势。由于严重的骨髓抑制(约 2700 例中发生 1 例，最坏情况下约 4800 例中发生 1 例死亡风险，较普通人群高出 10 至 100 倍)和肝毒性，目前 FBM 的主要适应症是作为对其他抗癫痫药物(ASMs)无反应的 AS 儿童患者的第四或第五线治疗药物。FBM 引发的严重不良反应通常在用药初期数月内出现。因此，若 FBM 在 2 至 3 个月的试验期后未能显著降低癫痫发作频率，应立即停药，以避免患者面临严重反应的风险。相比之下，对于已接受 FBM 治疗至少 18 个月的患者，继续治疗可能是安全的，但需定期监测全血细胞计数和转氨酶水平[27]。

4.11. 唑尼沙胺(ZNS)

与许多新型抗癫痫药物(ASMs)类似，ZNS 的作用机制也存在多种可能。但其中两种关键机制使其成为治疗癫痫相关性发作的潜在理想选择：一是通过下调 GAT-1 基因表达来提升 GABA 突触水平，从而增强抑制性神经传递；二是通过作用于 T 型钙通道来缓解失神发作[26][28]。尽管目前直接针对 ZNS 治疗癫痫患者的研究数据较少，但该药物已应用于 LGS 患者。一项 LGS 研究显示，27.9% 的患者总发作频率降低超过 50% [26][30]。值得注意的是，作为癫痫最常见的发作类型之一，肌阵挛发作对 ZNS 治疗有显著反应[31]。在 ZNS 治疗后，32% 的患者出现肌阵挛发作，另有 32% 的患者肌阵挛发作减少超过 50% [32]。预后指导应包括建议患儿保持充分水分摄入并避免环境温度过高，因为 ZNS 可能引起少汗症和高热，且 AS 患者体温升高可能导致癫痫发作加重。补充水分还可降低肾结石风险，这是 ZNS 的另一潜在并发症。

4.12. 加巴喷丁和普瑞巴林(GBP 与 PGB)

加巴喷丁和普瑞巴林(GBP 与 PGB)为 γ -氨基丁酸(GABA)的结构类似物，具有狭窄的治疗谱，主要对局灶性发作有效[23][30]。因此，尽管副作用少，但它们已不再广泛用于 AS 的癫痫发作管理。这些药物对非癫痫性肌阵挛、非特异性疼痛、睡眠功能障碍及焦虑可能有效。

4.13. 拉考沙胺(LCM)

拉考沙胺(LCM)选择性增强电压门控钠通道的慢失活过程,使钠通道无法参与去极化,从而稳定神经元膜并抑制重复性神经元放电[31]。LCM不会影响电压门控钠通道的快速失活。在一项针对18名LGS患儿的研究中,总体报告发作减少率为29%,平均随访9个月时33%的患者发作减少>50%。所有患者均未实现完全无发作,其中3例出现发作加重。尽管部分LGS患者出现适度的积极反应,但LCM在治疗儿童及年轻成人AS中的作用仍不明确[32]。

4.14. 类固醇

神经活性类固醇可增强GABA_A功能受体。一项回顾性研究报告显示,每日2 mg/kg泼尼松龙治疗后可显著改善癫痫发作(痉挛、张力丧失性发作及非典型失神发作)。同时观察到脑电图(EEG)表现及其他非癫痫临床方面的改善(睡眠、肌阵挛、发育及社会互动)[30][32]。

4.15. 非惊厥性癫痫持续状态(NCSE)的管理

非惊厥性癫痫持续状态的管理在AS患者中尤其关键,因为大约有半数AS患者可能出现失神或肌阵挛NCSE。由感染、睡眠不足等因素诱发。口服地西洋对NCSE的疗效已得到证实。口服地西洋平均剂量在13名年轻AS患者中,采用32 mg/kg/天的剂量(分2~3次给药,持续4~12天)成功终止了80%(20/25)的NCSE发作,未出现呼吸抑制等不良反应。门诊治疗方案包括不同苯二氮草类药物(如氯硝西泮、氯巴占、劳拉西泮)、更大剂量丙戊酸盐、左乙拉西坦以及限制碳水化合物饮食。泼尼松(6周减量疗程)和/或住院强化治疗(包括治疗性昏迷)。早期识别和及时使用急救药物对惊厥性癫痫发作至关重要,儿童急诊应尽早使用鼻用或口腔咪达唑仑及鼻用或直肠地西洋[32][33]。

4.16. 接触某些ASMs后癫痫发作恶化

AS癫痫发生的核心机制在于母源UBE3A基因缺失导致的GABA能抑制性突触传递功能障碍。然而,这一机制并不能简单解释为“GABA能不足”,而是表现为抑制性传递的相对减弱程度大于兴奋性传递,导致兴奋-抑制失衡。这解释了为何部分直接增强GABA能信号的药物(如苯巴比妥、氨己烯酸)在AS患者中疗效不佳甚至加重癫痫发作:受体亚基组成异常:GABA_A受体在AS中可能呈现亚基表达谱改变(如 $\alpha 1/\alpha 2$ 亚基比例失调),导致经典苯二氮草类药物(如地西洋)的结合效能下降。氯巴占因对 $\alpha 2$ 亚基的选择性较高而相对有效。紧张性抑制缺损:突触外GABA_A受体介导的紧张性抑制在AS中选择性受损,而苯二氮草类药物主要增强时相性抑制,无法完全替代紧张性抑制功能。下游信号代偿:长期GABA能功能低下可能诱导神经元过度表达某些钠通道或钙通道,使得钠通道阻滞剂(如卡马西平)非但不能控制发作,反而通过进一步抑制残留的抑制性中间神经元放电而加重失神或肌阵挛发作。

因此,AS的药物治疗选择必须超越“增强GABA能即有效”的简单逻辑,而应综合考虑受体亚基选择性、抑制性传递的时空特异性以及神经网络层面的代偿改变。在AS患者中,卡马西平和奥卡西平会加重癫痫发作。苯巴比妥和苯妥英也可能加重AS中的癫痫发作[34][35]。这些药物作为短期治疗癫痫持续状态的手段或许安全。令人惊讶的是,GABA能药物氨己烯酸不能成功治疗AS患者的癫痫发作,反而可能使其恶化,可能源于药物虽能提升GABA水平,却未能改善GABA受体活性,见表1。

4.17. 非药物治疗

尽管本综述侧重于AS癫痫发作的药物治疗,但存在几种非药物治疗选择。特别是生酮饮食和低血糖指数治疗与其他ASMs联合使用,可显著减少癫痫发作,耐受性良好且副作用极小[36]。此外,迷走神经刺激已成功用于少数AS患者[37]。

Table 1. Comparative analysis of core antiepileptic drugs for Angelman syndrome
表 1. Angelman 综合征核心抗癫痫药物对比分析

药物名称	主要作用机制	适用发作类型 (AS 中)	有效率(关键数据)	主要副作用	证据等级
左乙拉西坦	SV2A 结合, 影响 GABA 能传递	全面性、局灶性	86%患者发作减少 $\geq 90\%$	行为副作用(攻击、情绪不稳, 约 20%)	回顾性研究
氯巴占	GABA _A 受体 $\alpha 2/\gamma 2$ 亚基激动	全面性、失神、肌阵挛	>90%患者发作频率降低>90%	耐受性好, 嗜睡轻, 少见耐药	前瞻性观察
丙戊酸盐	升高脑内 GABA 水平	失神、肌阵挛、全面强直-阵挛	广谱有效, 但缺乏 AS 特异性数据	肝毒性(<3 岁风险高)、震颤、共济失调	专家意见
拉莫三嗪	钠通道阻滞+可能升高 GABA	全面性、失神、LGS 相关类型	总体耐受良好, AS 中未见明确肌阵挛加重	皮疹(10%~12%), 严重超敏反应	病例系列
布瓦西坦	SV2A 高亲和力结合	局灶性(AS 中数据有限)	行为副作用可能少于 LEV(29 例转换中 27 例改善)	较 LEV 行为副作用更少	小型开放标签
托吡酯	GABA _A 正性变构调节	全面性、LGS	使用广泛(AS 问卷中第 2 常用)	认知抑制、食欲减退	问卷调查研究
大麻二酚	GABA _A 正性变构调节	LGS、Dravet 综合征相关类型	动物模型抑制高热惊厥, 临床 AS 数据缺乏	与氯巴占协同, 肝酶升高	动物实验 + 外推证据
乙琥胺	T 型钙通道阻滞	典型/非典型失神	联合丙戊酸有效(个案)	嗜睡、头痛、罕见狼疮	个案报道

注: 证据等级基于本文引用的研究类型; 推荐级别为作者基于现有证据的整合判断。

5. 总结

AS 癫痫的现有疗法侧重于癫痫发作的症状性管理, 以最小化发作频率和严重程度。一个多学科团队可以提供 AS 相关癫痫发作的最佳治疗计划。目前, 仅有限证据支持当前常用 ASM 的使用。专家意见倾向于将左乙拉西坦和氯巴占作为一线治疗。卡马西平、奥卡西平、氨己烯酸、苯巴比妥和苯妥英会加重癫痫发作, 应避免使用。在难治性癫痫患者中, 非药物治疗如 KD 和 LGIT 可能有所帮助。目前因为人工智能的发展, 专门针对天使综合征患儿的照护机器人的应用也是未来的发展趋势[29]。

目前可用的 ASM 通过症状性作用部分成功地中止或预防癫痫发作, 但对疾病过程没有已知影响。然而, 在过去 20 年中, 在理解致病基因、阐明后续信号异常以及确定父源 UBE3A 基因沉默机制方面取得了重大进展。超过 15 种不同的治疗方法处于临床前和早期临床开发阶段。新兴疗法可以在以下类别中进行干预: 通过病毒介导的 UBE3A 递送恢复无功能的 UBE3A 蛋白; 激活完整但休眠的父源 UBE3A 拷贝; 使用小分子药物修复分子和突触异常。将所有有前景的临床前结果转化为成功的临床试验仍然是具有挑战性的。

参考文献

- [1] Keary, C.J. and McDougle, C.J. (2023) Current and Emerging Treatment Options for Angelman Syndrome. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **23**, 835-844. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2245568>
- [2] Manssen, L., Krey, I., Gburek-Augustat, J., et al. (2025) Precision Medicine in Angelman Syndrome. *Neuropediatrics*, **56**, 69-82. <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-2399-0191>
- [3] Samanta, D. (2021) Epilepsy in Angelman Syndrome: A Scoping Review. *Brain and Development*, **43**, 32-44. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.08.014>
- [4] Fedak Romanowski, E.M., McNamara, N.A., Neil, E.E., Gottlieb-Smith, R. and Dang, L.T. (2021) Seizure Rescue Medications for Out-Of-Hospital Use in Children. *The Journal of Pediatrics*, **229**, 19-25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.041>
- [5] 孙磊, 林卫红. 非惊厥性癫痫持续状态的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(8): 711-717, 770.
- [6] 斯琴呼. 甲泼尼龙联合丙戊酸钠治疗癫痫患儿的效果研究[J]. 大医生, 2025, 10(14): 26-28.
- [7] 刘亚楠, 杨清成, 兰天, 等. 左乙拉西坦与丙戊酸钠二线治疗非惊厥性癫痫持续状态的效果比较[J]. 中国实用医刊, 2025, 52(14): 74-77.
- [8] Reiter, L.T. (2023) How Late Is Too Late for Treatment? *eLife*, **12**, e86117. <https://doi.org/10.7554/elife.86117>
- [9] Tan, W. and Bird, L.M. (2016) Pharmacological Therapies for Angelman Syndrome. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, **167**, 205-218. <https://doi.org/10.1007/s10354-015-0408-z>
- [10] Buonfiglio, D., Hummer, D.L., Armstrong, A., Christopher Ehlen, J. and DeBruyne, J.P. (2020) Angelman Syndrome and Melatonin: What Can They Teach Us about Sleep Regulation. *Journal of Pineal Research*, **69**, e12697. <https://doi.org/10.1111/jpi.12697>
- [11] Bobylova, M.Y., Mukhin, K.Y., Kuzmich, G.V., Glukhova, L.Y. and Pylayeva, O.A. (2022) Epilepsy in Angelman syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*, **122**, 100-105. <https://doi.org/10.17116/jnevro2022122071100>
- [12] Tsagkaris, C., Papakosta, V., Miranda, A.V., Zacharopoulou, L., Danilchenko, V., Matiashova, L., et al. (2020) Gene Therapy for Angelman Syndrome: Contemporary Approaches and Future Endeavors. *Current Gene Therapy*, **19**, 359-366. <https://doi.org/10.2174/1566523220666200107151025>
- [13] Du, X.N., Wang, J. and Wang, Y. (2023) Diagnosis and Treatment of Angelman Syndrome. *Chinese Journal of Pediatrics*, **61**, 667-669. (In Chinese)
- [14] Gilmore, R.B., Gorka, D., Stoddard, C.E., Sonawane, P., Cotney, J. and Chamberlain, S.J. (2024) Generation of Isogenic Models of Angelman Syndrome and Prader-Willi Syndrome in CRISPR/Cas9-Engineered Human Embryonic Stem Cells. *PLOS ONE*, **19**, e0311565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311565>
- [15] Duis, J., Nespeca, M., Summers, J., Bird, L., Bindels-de Heus, K.G.C.B., Valstar, M.J., et al. (2022) A Multidisciplinary Approach and Consensus Statement to Establish Standards of Care for Angelman Syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **10**, e1843. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1843>
- [16] Milazzo, C., Mientjes, E.J., Wallaard, I., Rasmussen, S.V., Erichsen, K.D., Kakunuri, T., et al. (2021) Antisense Oligonucleotide Treatment Rescues UBE3A Expression and Multiple Phenotypes of an Angelman Syndrome Mouse Model. *JCI Insight*, **6**, e145991. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.145991>
- [17] Du, X., Wei, L., Yang, B., Long, S., Wang, J., Sun, A., et al. (2023) Cortical and Subcortical Morphological Alteration in Angelman Syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, **15**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09469-3>
- [18] Pandya, N.J., Wang, C., Costa, V., Lopatta, P., Meier, S., Zampeta, F.I., et al. (2021) Secreted Retrovirus-Like Gag-Domain-Containing Protein PEG10 Is Regulated by UBE3A and Is Involved in Angelman Syndrome Pathophysiology. *Cell Reports Medicine*, **2**, Article ID: 100360. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100360>
- [19] Samanta, D. (2022) A Scoping Review on Cannabidiol Therapy in Tuberous Sclerosis: Current Evidence and Perspectives for Future Development. *Epilepsy & Behavior*, **128**, Article ID: 108577. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108577>
- [20] Godler, D.E., Singh, D. and Butler, M.G. (2024) Genetics of Prader-Willi and Angelman Syndromes: 2024 Update. *Current Opinion in Psychiatry*, **38**, 95-100. <https://doi.org/10.1097/yco.0000000000000981>
- [21] Yamada, M., Okuno, H., Okamoto, N., Suzuki, H., Miya, F., Takenouchi, T., et al. (2022) Diagnosis of Prader-Willi Syndrome and Angelman Syndrome by Targeted Nanopore Long-Read Sequencing. *SSRN Electronic Journal*, **66**, Article ID: 104690. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769721222002713?via%3Dihub>
- [22] Lee, D., Chen, W., Kaku, H.N., et al. (2022) Antisense Oligonucleotide Therapy Rescues Disturbed Brain Rhythms and

- Sleep in Juvenile and Adult Mouse Models of Angelman Syndrome. *eLife*, **12**, e81892.
- [23] Pearson, E., Wilde, L., Heald, M., Royston, R. and Oliver, C. (2019) Communication in Angelman Syndrome: A Scoping Review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **61**, 1266-1274. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14257>
- [24] Gu, B., Zhu, M., Glass, M.R., Rougié, M., Nikolova, V.D., Moy, S.S., *et al.* (2019) Cannabidiol Attenuates Seizures and EEG Abnormalities in Angelman Syndrome Model Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 5462-5467. <https://doi.org/10.1172/jci130419>
- [25] Ebrat Mancilla, E., Sánchez Aparicio, A., Pérez de Vargas Martínez, A., Marín Serrano, M.E., Vaquero Martínez, M., Iglesias Escalera, G., *et al.* (2024) Epilepsia en el síndrome de Angelman y hallazgos electroencefalográficos más frecuentes. *Revista de Neurología*, **79**, 223-228. <https://doi.org/10.33588/rn.7908.2024233>
- [26] 郭卫杰. 唑尼沙胺辅助治疗癫痫患者的有效性及安全性研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2024, 11(6): 60-62, 46.
- [27] 王颖慧, 王丽. 抗癫痫新药的治疗药物监测进展[J]. 儿科药理学杂志, 2010, 16(3): 51-54.
- [28] 朱娜, 高庆武, 董方梅. 天使综合征儿童陪伴辅助机器人设计[J]. 工业设计, 2025(03): 51-54.
- [29] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 天使综合征[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2019, 26(12): 2-4.
- [30] 李惠, 张永会, 柴光德. 天使综合征患者诊疗体会及回顾性分析[J]. 国际临床研究杂志, 2024, 8(11): 104-107.
- [31] 万丽君, 刘学伍. 新型抗癫痫发作药物布瓦西坦作用机制及临床研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(6): 507-510, 577.
- [32] 刘泰麟, 肖农. 拉考沙胺治疗儿童癫痫的有效性和安全性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 919-930.
- [33] 邬天月, 陈红玲, 刘占利, 等. 第三代抗癫痫药物治疗儿童难治性癫痫的研究进展[J]. 中国处方药, 2025, 23(8): 117-122.
- [34] 宫玉哲, 王天成. Lennox-Gastaut 综合征治疗研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(9): 1802-1807.
- [35] 李敏, 凌涛. 基于 FAERS 数据库的芳香族抗癫痫药物相关 SJS/TEN 真实世界研究[J]. 实用药物与临床, 2025, 28(11): 832-837.
- [36] 谢婧, 向秋蒙, 贾清艳, 等. 卢非酰胺, 氯巴占和大麻二酚儿童抗癫痫的安全性评价[J]. 儿科药理学杂志, 2025, 31(5): 34-39.