

CTLA-4单倍体不足合并重度营养不良患者的药学服务^Δ

刘 迪^{1*},曹建平¹,于 红¹,江涛峰²,孟小斌^{1#}(1.梅州市人民医院药学部,广东 梅州 514000;2.梅州市人民医院消化内一科,广东 梅州 514000)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)15-2045-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.15.19



摘 要 **目的** 为临床药师参与CTLA-4单倍体不足合并重度营养不良的罕见复杂病例的治疗提供参考。**方法** 临床药师全程参与1例CTLA-4单倍体不足合并重度营养不良、1型糖尿病、凝血功能异常伴消化道出血及病毒感染的复杂病例诊疗,协助医生制定个体化肠外营养治疗方案,动态调整葡萄糖与胰岛素配比(从3.9:1上调至15.6:1)。患者合并重度凝血功能异常、消化道出血时,临床药师建议停用脂肪乳,改用葡萄糖-氨基酸双能源供能;患者高热伴血小板骤降时,临床药师建议完善血浆宏基因组学第二代测序检测,并依据EB病毒及巨细胞病毒检测均为阳性,建议停用美罗培南,换用更昔洛韦抗病毒治疗;患者出现全身瘙痒、精神兴奋时,临床药师快速判定为更昔洛韦所致不良反应,建议更换为阿昔洛韦抗病毒治疗。临床药师同步开展肠外营养用药教育,规范输注速度,持续监测出血相关指标。**结果** 医师采纳临床药师建议。经综合干预后,患者体温恢复正常、消化道出血停止,凝血指标显著改善,血糖控制达标,病情好转后出院。**结论** 临床药师依托全程药学服务,可针对罕见复杂病例权衡治疗获益与风险,在营养方案个体化制定、血糖精细化管理、感染鉴别与抗感染方案优化、药物不良反应识别与处置等方面均发挥关键作用,以保障患者的用药安全与疗效。

关键词 CTLA-4单倍体不足;重度营养不良;肠外营养;消化道出血;抗感染;免疫损伤

Pharmaceutical services for patients with CTLA-4 haploid deficiency and severe malnutrition

LIU Di¹, CAO Jianping¹, YU Hong¹, JIANG Taofeng², MENG Xiaobin¹ (1. Dept. of Pharmacy, Meizhou People's Hospital, Guangdong Meizhou 514000, China; 2. Dept. of Gastroenterology Ward 1, Meizhou People's Hospital, Guangdong Meizhou 514000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To provide a reference for clinical pharmacists to participate in the treatment of rare and complex cases of CTLA-4 haploid deficiency combined with severe malnutrition. **METHODS** The clinical pharmacist participated in the diagnosis and treatment of a complex case of CTLA-4 haploid deficiency with severe malnutrition, type 1 diabetes, blood coagulation abnormalities with gastrointestinal bleeding and virus infection, assisted the doctor to develop an individualized parenteral nutrition program, and dynamically adjusted the ratio of glucose and insulin (from 3.9:1 to 15.6:1). When patient had severe coagulation abnormalities and gastrointestinal bleeding, the clinical pharmacist recommended discontinuing fat emulsion and switching to glucose amino acid dual energy supply; when the patient had a high fever accompanied by a sudden drop in platelets, the clinical pharmacist recommended to improve the second-generation sequencing of plasma metagenomics. Based on positive results for both EB virus and cytomegalovirus, the clinical pharmacist recommended to discontinue meropenem and switch to ganciclovir for antiviral treatment; when the patient experienced systemic itching and mental excitement, the clinical pharmacist quickly diagnosed as an adverse reaction of ganciclovir and recommended to switch to acyclovir for antiviral treatment. The clinical pharmacist simultaneously carried out parenteral nutrition medication education, and standardized infusion speed, and continuously monitored bleeding-related indicators. **RESULTS** The physician adopted the advice of the clinical pharmacist. After comprehensive intervention, the patient's body temperature returned to normal, gastrointestinal bleeding stopped, coagulation indicators significantly improved, blood sugar control reached the standard, and the condition improved and the patient was discharged. **CONCLUSIONS** Clinical pharmacists rely on comprehensive pharmaceutical services to balance the benefits and risks of treatment for rare and complex cases. They play a key role in individualized nutrition planning, refined blood glucose control, infection identification and anti-infection optimization, and identification and treatment of adverse drug reactions to ensure patient medication

safety and efficacy.

KEYWORDS CTLA-4 haploid deficiency; severe malnutrition; parenteral nutrition; gastrointestinal bleeding; anti-infection; immune damage

^Δ 基金项目 广东省药学会科普研究基金(No.2025KP80)
* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 1592553806@qq.com
通信作者 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: xbmeng@163.com

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4,CTLA-4)是调控调节性T细胞免疫抑制功能的关键分子^[1]。早期动物实验结果显示,CTLA-4敲除小鼠未表现出明显的免疫异常,因此学界曾普遍认为CTLA-4杂合突变不会破坏其生理功能^[2]。直至2014年,国际上首次报道携带CTLA-4杂合突变的人类病例,证实该基因缺陷可诱发一种全新的罕见原发性免疫缺陷病——CTLA-4单倍体不足^[3-4]。我国首例相关病例也于2022年正式报道^[5]。该病临床表现复杂且个体异质性显著,患者常合并可危及生命的多系统自身免疫损伤(如免疫性血细胞减少、自身免疫性肠病等),同时可伴随淋巴增殖异常及体液免疫缺陷所致的反复感染^[1,6]。由于该病治疗难度大且易出现多种并发症,对临床药物治疗的精细化与系统化管理提出了极高要求。在此背景下,由临床药师主导的药学服务可在药物选择、剂量优化及不良反应监测等方面发挥重要作用。本文报道1例CTLA-4单倍体不足合并重度营养不良患者的全程诊疗过程,包括在肠外营养支持期间突发重度凝血功能异常、消化道出血、高热及血小板(platelet,PLT)骤降的治疗过程;临床药师全程参与诊疗,协助制定个体化肠外营养方案、优化抗感染治疗策略、识别并处置药物不良反应,旨在为临床同类罕见复杂病例的治疗提供药学参考。

1 病历资料

患者,男性,27岁,身高157 cm,体重23 kg,体重指数 9.3 kg/m^2 ,因“发育迟缓17年,腹痛、腹泻10年,间断便血1个月”于2025年8月2日入住梅州市人民医院接受治疗。患者诉1个月前无明显诱因出现间断便血,伴大便次数增多(每日5~6次),近1个月体重下降约2.5 kg。为进一步诊治并留置输液港,行长期肠外营养支持而入院。

患者既往史:2017年于外院诊断为克罗恩病,先后接受英夫利西单抗、硫唑嘌呤、美沙拉嗪肠溶片、阿达木单抗、维得利珠单抗等多种免疫抑制剂治疗,疗效欠佳;同年诊断为症状性癫痫,接受对症治疗;2021年8月基因检测提示CTLA-4突变,同年10月诊断为胃癌并接受胃癌根治术;2022年3月诊断为1型糖尿病,患者长期自行规律使用胰岛素控制血糖,血糖控制尚可;2023年9月外院修正诊断为原发性免疫缺陷病(CTLA-4单倍体不足伴自身免疫浸润),具体治疗情况不详;2024年1—7月外院针对原发性免疫缺陷病(CTLA-4单倍体不足伴自身免疫浸润)予以阿巴西普(250 mg,皮下注射,每2周

1次)治疗6个月,患者腹泻症状仍反复出现,自行停药,后续长期口服甲泼尼龙(8~12 mg,每日1次)维持治疗,并间断服用蒙脱石散、洛哌丁胺胶囊止泻;近2年患者因反复营养不良、感染多次住院治疗。

患者入院查体显示,体温 $36.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,脉搏80次/min,呼吸20次/min,血压90/50 mmHg($1\text{ mmHg}=133.2\text{ Pa}$)。患者神志清楚,精神状态差,形体极度消瘦。

患者入院诊断:(1)原发性免疫缺陷病(CTLA-4单倍体不足);(2)克罗恩病;(3)重度营养不良伴消瘦;(4)1型糖尿病;(5)胃恶性肿瘤术后;(6)症状性癫痫。

2 主要治疗过程

2025年8月2日,患者入院实验室检查结果显示:白细胞(white blood cell,WBC) $7.4\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 、中性粒细胞比率(neutrophil percentage,NEUT%)78.5%、血红蛋白(hemoglobin,Hb)99 g/L、PLT $103\times 10^9\text{ L}^{-1}$;血钾2.43 mmol/L、血钠141 mmol/L、血氯116.2 mmol/L;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)18 U/L、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)47 U/L、前白蛋白(prealbumin,PA)49.1 mg/L、白蛋白(albumin,ALB)21.1 g/L、总蛋白(total protein,TP)45.4 g/L;凝血酶原时间(prothrombin time,PT)16.4 s、国际标准化比值(international normalized ratio,INR)1.37、凝血酶时间(thrombin time,TT)20.4 s、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)42.9 s、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)1.25 g/L。医生在临床药师的协助下对患者开展营养风险筛查及再喂养综合征风险评估,拟定诊疗方案:先经外周静脉补液纠正电解质紊乱后再启动营养支持治疗。经对症处理后,患者复查血钾升至3.41 mmol/L。患者住院期间PLT、Hb、PT、TT、APTT的检查结果变化趋势见图1。

8月3日,经介入科专科评估,考虑患者当前营养状况极差,暂予以颈内静脉中心静脉置管,待全身营养状况改善后,再行输液港植入术。

8月4日,医生在临床药师协助下,结合患者既往耐受状态(6月9日患者曾入院接受肠外营养治疗:热量与氨基酸供给从1 000 kcal、34 g逐步上调至1 376 kcal、58.5 g,患者耐受良好,无不适感;后续继续加量至1 566 kcal、71.3 g时,患者出现胸闷不适;体重由入院时的23.5 kg增长至27.0 kg后顺利出院)调整肠外营养治疗方案,具体方案见表1。

患者初期肠外营养治疗选用方案1,用药后即刻出现重度高血糖,血糖峰值达27.2 mmol/L;8月5—17日更

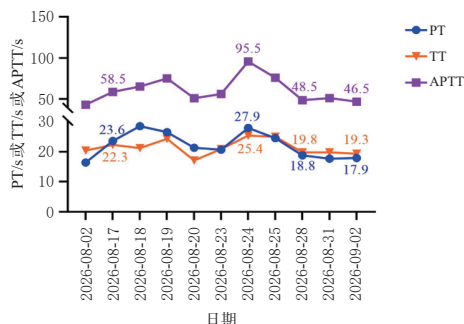
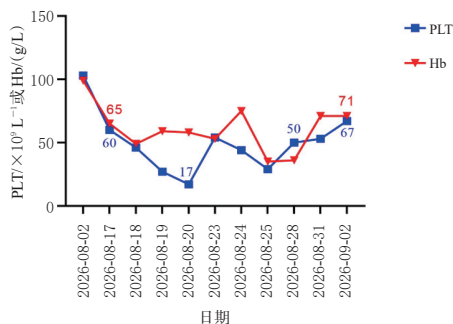


图1 患者住院期间PLT、Hb、PT、TT、APTT的检查结果变化趋势

表1 患者住院期间肠外营养治疗方案

方案	时间段	肠外营养治疗方案组成	核心参数分析
方案1	2026-08-04	5%葡萄糖注射液250 mL+50%葡萄糖注射液300 mL+20%中长链脂肪乳注射液(C8-24Ve)200 mL+8.5%复方氨基酸注射液(18AA-II)500 mL+10%浓氯化钠注射液20 mL+15%氯化钾注射液20 mL+10%葡萄糖酸钙注射液10 mL+50%硫酸镁注射液2 mL+甘油磷酸钠注射液10 mL+注射用水溶性维生素1瓶+脂溶性维生素注射液Ⅱ10 mL+多种微量元素注射液(Ⅱ)10 mL+胰岛素注射液20 U	能量1 122 kcal、氨基酸42.5 g;葡萄糖与胰岛素配比8.1:1
方案2	2026-08-05至2026-08-17	脂肪乳氨基酸葡萄糖注射液1 440 mL+10%浓氯化钠注射液20 mL+15%氯化钾注射液16 mL+10%葡萄糖酸钙注射液20 mL+注射用水溶性维生素1瓶+脂溶性维生素注射液Ⅱ10 mL+多种微量元素注射液(Ⅱ)10 mL+胰岛素注射液12~25 U	能量1 000 kcal、氨基酸34 g;调整葡萄糖与胰岛素配比3.9:1~8.1:1
方案3	2026-08-18至2026-08-20	0.9%氯化钠注射液400 mL+5%葡萄糖注射液250 mL+50%葡萄糖注射液200 mL+20%中长链脂肪乳注射液(C8-24Ve)100 mL+8.5%复方氨基酸注射液(18AA-II)450 mL+10%浓氯化钠注射液20 mL+15%氯化钾注射液20 mL+10%葡萄糖酸钙注射液10 mL+50%硫酸镁注射液2 mL+甘油磷酸钠注射液10 mL+注射用水溶性维生素1~2瓶+脂溶性维生素注射液Ⅱ10 mL+多种微量元素注射液(Ⅱ)10 mL+胰岛素注射液10~12 U	能量735.5 kcal、氨基酸38.3 g;调整葡萄糖与胰岛素配比9.4:1~11.3:1
方案4	2026-08-21至2026-09-02	10%葡萄糖注射液250 mL+50%葡萄糖注射液200 mL+8.5%复方氨基酸注射液(18AA-II)400 mL+丙氨酰谷氨酰胺70 mL+10%浓氯化钠注射液20 mL+15%氯化钾注射液20 mL+10%葡萄糖酸钙注射液10 mL+50%硫酸镁注射液2 mL+甘油磷酸钠注射液10 mL+注射用水溶性维生素2瓶+多种微量元素注射液(Ⅱ)10 mL+胰岛素注射液8 U	能量606.1 kcal、氨基酸48 g;葡萄糖与胰岛素配比15.6:1

换肠外营养治疗方案为方案2并调整葡萄糖与胰岛素配比,其间,患者血糖波动剧烈(1.5~29.3 mmol/L),反复出现低血糖。临床药师建议采用胰岛素泵调控血糖,患者家属拒绝该方案,主张血糖管控遵循宁高勿低的原则。随着临床药师逐步下调胰岛素剂量,葡萄糖与胰岛素配比先从4.9:1下调至3.9:1,再逐步上调至8.1:1,直

至8月17日葡萄糖与胰岛素配比调整至8.1:1后,患者未再出现极端高血糖,但仍有低血糖倾向。患者住院期间肠外营养治疗实施计划及血糖数据汇总情况见表2。

表2 患者住院期间肠外营养治疗实施计划及血糖数据汇总

日期	临床干预操作	血糖/(mmol/L)	临床事件与血糖波动特征
2026-08-04	方案1	9.1~27.2	首次肠外营养治疗后血糖骤升
2026-08-05	更换为方案2,葡萄糖与胰岛素配比4.9:1	9.8~17.5	高血糖未控制
2026-08-06至2026-08-07	方案2调整,葡萄糖与胰岛素配比3.9:1	2.6~21.5	血糖波动剧烈
2026-08-08	方案2调整,葡萄糖与胰岛素配比3.9:1;晃动营养袋,以减少胰岛素吸附	3.4~12.0	出现低血糖
2026-08-09	方案2调整,葡萄糖与胰岛素配比3.9:1	6.8~15.9	血糖暂稳定
2026-08-10至2026-08-11	方案2调整,葡萄糖与胰岛素配比4.4:1	1.5~29.3	血糖波动剧烈
2026-08-12	方案2调整,葡萄糖与胰岛素配比4.4:1;行直肠息肉电凝电切除术	2.7~17.9	再次出现低血糖
2026-08-13	方案2调整,葡萄糖与胰岛素配比4.4:1	3.0~15.5	再次出现低血糖
2026-08-14至2026-08-16	方案2调整,葡萄糖与胰岛素配比4.9:1	2.6~24.0	反复出现低血糖
2026-08-17	方案2调整,葡萄糖与胰岛素配比8.1:1	3.6~10.7	血糖偏低
2026-08-18	警惕脂肪超载,将脂肪乳减量,更换为方案3,葡萄糖与胰岛素配比9.4:1;抗感染方案升级为美罗培南	2.3~8.4	血糖偏低
2026-08-19至2026-08-20	方案3调整,葡萄糖与胰岛素配比11.3:1,水溶性维生素2瓶	4.8~15.1	血糖逐步平稳
2026-08-21至2026-08-27	为避免脂肪副作用,更换为方案4,葡萄糖与胰岛素配比15.6:1	4.4~21.1	血糖逐步平稳
2026-08-28	方案4,葡萄糖与胰岛素配比15.6:1;启动更昔洛韦抗病毒治疗	8.3~19.9	抗病毒治疗初期血糖偏高
2026-08-29	方案4,葡萄糖与胰岛素配比15.6:1;更昔洛韦致不良反应,更换为阿昔洛韦	13.0~15.9	血糖逐步平稳
2026-08-30至2026-09-02	方案4,葡萄糖与胰岛素配比15.6:1;出院前评估	5.2~21.3	未再出现低血糖,拟出院

8月12日,患者肠镜检查提示直肠多发息肉,行电凝电切除术;8月13日,患者出现间断便血,给予维生素K1注射液、凝血酶散、肾上腺色腺片、云南白药片、酚磺乙胺注射液及氨甲苯酸注射液等止血治疗,但仍反复便血。

8月17日,患者出现高热,体温最高39.6℃,复查实验室检查示:WBC $5.7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、NEUT% 77%、Hb 65 g/L、PLT $60 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血钾3.85 mmol/L、血钠135 mmol/L、血氯102.6 mmol/L,PT 23.6 s、INR 2.16、TT 22.3 s、APTT 58.5 s、FIB 0.98 g/L,降钙素原(procalcitonin, PCT)0.41 ng/mL,提示进行性贫血、PLT骤降及凝血功能异常。医生给予患者1单位悬浮红细胞及400 mL血浆纠正贫血、并予注射用哌拉西林他唑巴坦(4.5 g,每8 h 1次)抗感染。临床药师查房时获悉,患者家属为求“快点输完”,常自行加快营养液输注速度,将医嘱要求16 h输完的营养液缩短至8 h内输完,遂怀疑可能引发脂肪超载综合征。临床药师对患者家属开展用药教育,并建议监测患

者血脂,但患者拒绝抽血。肠外营养方面,临床药师建议脂肪乳减量输注,更换肠外营养治疗方案为方案3,医生予以采纳。

8月18日,患者输注2单位悬浮红细胞及300 mL新鲜冰冻血浆后抽血检查示:甘油三酯(triglyceride, TG) 1.6 mmol/L、血磷 0.96 mmol/L、血钾 3.6 mmol/L,暂不支持再喂养综合征或脂肪超载综合征诊断。患者仍反复发热伴便血, PCT升至4 ng/mL, Hb和PLT进一步下降,凝血功能持续恶化。临床继续申请悬浮红细胞、PLT及血浆支持治疗。抗感染方面,医生与临床药师综合评估患者病情后,高度怀疑患者存在胃肠道感染,遂停用哌拉西林他唑巴坦,升级为美罗培南(1 g, 每8 h 1次)抗感染。当日患者再次出现低血糖。

8月19日,患者肠外营养治疗方案中胰岛素减量至10 U(葡萄糖与胰岛素配比11.3:1)。血栓弹力图示:RCK-凝血因子功能4.8 min、K-凝血速率3.8 min、CI-凝血综合指数-3.4%、G-血块强度2 706.2 d/sc、MA-血小板功能35.1 mm。该患者的其他实验室检查示:WBC $4.4 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、NEUT% 73.8%、Hb 59 g/L、PLT $27 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血钾 3.6 mmol/L、血钠 137 mmol/L、血氯 107.6 mmol/L、血钙 1.6 mmol/L、ALT 15 U/L、AST 130 U/L、PA 43.9 mg/L、ALB 16.8 g/L、TP 30.9 g/L、PT 26.5 s、INR 2.51、TT 24.3 s、APTT 74.9 s、FIB 1.02 g/L、D-二聚体7.82 mg/L。临床药师不排除患者发生弥散性血管内凝血的可能。

8月20日,患者PLT进一步下降至 $17 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,血糖最低值为4.8 mmol/L,接受PLT、血浆、悬浮红细胞输注治疗。

8月21日,结合患者可能存在弥散性血管内凝血,且PLT进一步下降至 $17 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,临床药师谨慎评估后建议停用脂肪乳,更换肠外营养治疗方案为方案4,采用葡萄糖-氨基酸双能源供能,医生采纳。

8月24日,患者经输注悬浮红细胞、PLT、冷沉淀等支持治疗后,凝血功能未见好转。实验室检查示:WBC $8 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、NEUT% 75.5%、Hb 75 g/L、PLT $44 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血钾 4.24 mmol/L、血钠 136 mmol/L、血氯 105.8 mmol/L、ALT 14 U/L、AST 219 U/L、PA 47.5 mg/L、ALB 19 g/L、TP 35.6 g/L、PT 27.9 s、INR 2.68、TT 25.4 s、APTT 95.5 s、FIB 1.22 g/L、D-二聚体19.35 mg/L、PCT 0.88 ng/mL。临床药师暂不考虑肠外营养药物引起的凝血功能异常,医生采纳。

8月25日,患者使用美罗培南抗感染已达1周,仍反

复高热,体温最高39.6℃。临床药师建议完善宏基因组学第二代测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)以明确病因,医生采纳。

8月28日, mNGS回报EB病毒及巨细胞病毒阳性,结合患者高热、凝血功能异常、PLT下降及免疫缺陷病史,临床药师判定病毒感染是本次病情加重的主要诱因。临床药师建议停用美罗培南,考虑到患者体型瘦小,体重仅23 kg,更换为低剂量更昔洛韦(0.125 g, 每日2次)抗病毒,医生采纳。治疗后,患者体温峰值迅速下降至37.5℃, PLT回升至 $50 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,凝血功能指标明显好转。实验室检查示:WBC $6.8 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、NEUT% 73.1%、Hb 36 g/L、PT 18.8 s、INR 1.61、TT 19.8 s、APTT 48.5 s、FIB 1.16 g/L,提示治疗有效。

8月29日,患者使用更昔洛韦后出现全身瘙痒伴精神兴奋症状,临床药师考虑为更昔洛韦引起的中枢神经系统及皮肤不良反应,建议更换为阿昔洛韦(0.125 g, 每日2次)继续抗感染治疗,医生采纳。

8月30日,患者换药后不良反应消失,未再出现发热、便血。

9月2日,患者复查实验室检查示:WBC $5.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、NEUT% 51.5%、Hb 71 g/L、PLT $67 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血钾 4.24 mmol/L、血钠 125 mmol/L、血氯 95 mmol/L、ALT 9 U/L、AST 44 U/L、PA 55.5 mg/L、ALB 19.1 g/L、TP 39.4 g/L、PT 17.9 s、INR 1.51、TT 19.3 s、APTT 46.5 s、FIB 1.08 g/L、PCT 0.32 ng/mL。患者病情持续稳定,于9月3日办理出院,带药阿昔洛韦片。

3 分析与讨论

本例患者为CTLA-4单倍体不足合并1型糖尿病、重度营养不良,肠外营养治疗期间先后出现重度凝血功能紊乱、消化道出血、高热、PLT骤降等多重问题。临床药师全程参与诊疗,在营养方案个体化制定、血糖精细化管理、感染鉴别与抗感染方案优化、药物不良反应识别处置全流程开展药学干预,充分体现临床药学服务价值。

3.1 临床药师在个体化肠外营养方案制定与调整中的作用

该患者为CTLA-4单倍体不足合并1型糖尿病、重度营养不良(体质量指数 9.3 kg/m^2),依据美国肠外肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)风险评估标准,判定为再喂养综合征高风险人群,其营养支持模式应遵循“纠正电解质紊乱+补充维生素B₁ 100 mg/d, 补充5~7 d+低热卡、低蛋白启动+全合一营养液输注”的原则^[7]。因患者拒绝肌肉注射

维生素B₁,故医生联合临床药师结合患者既往耐受情况制定肠外营养治疗方案并持续动态监测血糖,后续参考ASPEN指南建议,将注射用水溶性维生素增至2瓶,增加维生素B₁的摄入量以规避再喂养综合征风险。

关于肠外营养中胰岛素的使用,各指南推荐存在差异:ASPEN建议接受营养治疗的成人住院患者血糖应控制在7.8~10 mmol/L,低于3.9 mmol/L视为低血糖,高血糖、低血糖均与不良结局相关^[8];中华医学会肠外肠内营养学分会不推荐在肠外营养液中常规添加胰岛素,若需添加建议按1 g葡萄糖:0.1 U胰岛素起始,优先推荐胰岛素泵单独输注^[9];欧洲肠外肠内营养学会提出家庭肠外营养中添加胰岛素具备安全性,建议糖尿病患者按1 g葡萄糖:0.1 U胰岛素补充^[10-12];广东省药学会强调肠外营养液的最少输注时间必须适应葡萄糖的最大氧化速率[普通患者4~5 mg/(kg·min),危重患者3~4 mg/(kg·min)],严禁随意加快输注速度^[13]。

本例患者长期口服甲泼尼龙,糖皮质激素诱导胰岛素抵抗是血糖难以平稳控制的基础诱因;同时患者拒绝胰岛素泵皮下降糖,家属擅自加快营养液输注速度进一步加剧血糖波动。医生联合临床药师共同开展家属用药教育,持续监测血糖,逐步调整营养液葡萄糖与胰岛素配比(由3.9调至15.6),最终实现血糖整体趋于平稳,避免了严重高血糖/低血糖相关并发症,体现了药学服务在肠外营养精细化管理中的价值。

3.2 凝血功能异常的病因鉴别与药学干预

脂肪乳是肠外营养的重要组成部分,可提供能量和必需脂肪酸,促进脂溶性维生素输送,同时参与炎症、免疫、凝血功能调节^[14],但输注速度、剂量超过机体脂质廓清能力时,易引发以高甘油三酯血症为特征的脂肪超载综合征,主要表现为低蛋白血症、发热、PLT减少、出血、弥散性血管内凝血等。国内脂肪乳说明书将严重凝血功能异常、出血倾向加剧列为脂肪乳使用禁忌;美国FDA说明书则仅禁用于成分过敏及严重高甘油三酯血症(TG>11.3 mmol/L);ASPEN建议在肠外营养输注期间应监测TG,一般不宜超过4.5 mmol/L^[14]。Kisioglu等^[15]的临床研究证实,儿童长期输注中长链脂肪乳可能导致PLT减少,停用后可恢复;同时指出,这类脂肪乳对PT、APTT等凝血指标无显著影响。

本例患者家属自行加快营养液输注速度后,患者出现高热、凝血功能异常、PLT骤降,临床药师首先考虑脂肪超载综合征,建议减量脂肪乳并监测血脂。患者输注2单位悬浮红细胞后测得TG为1.6 mmol/L,未达到脂肪

超载综合征的诊断阈值,但凝血功能持续紊乱,PLT依旧骤降;结合血栓弹力图结果,医生和临床药师怀疑患者存在弥散性血管内凝血,综合考虑后停用脂肪乳,更换为不含脂肪乳的葡萄糖-氨基酸双能源供能方案。

3.3 抗感染方案优化与病毒感染的药学干预

本例患者确诊为CTLA-4单倍体不足原发性免疫缺陷病,长期糖皮质激素抑制免疫,叠加自身免疫性肠病、反复腹泻、消化道出血,肠道黏膜屏障完整性受损,属于肠道细菌感染高危人群。前期经验性使用美罗培南抗感染治疗满1周,患者出现高热、消化道出血、凝血功能紊乱。结合CTLA-4单倍体不足疾病机制——调节性T细胞功能缺陷,既诱发自身免疫性肠损伤,又削弱机体清除胞内病毒能力,对EB病毒、巨细胞病毒等疱疹病毒高度易感^[6],临床药师建议完善病原学检查。结果回报EB病毒及巨细胞病毒检测均为阳性,结合PCT轻度升高、血常规无明显细菌感染迹象,判定疱疹病毒感染是导致患者病情急剧加重的主要诱因。根据《国家抗菌药物治疗指南》(第三版)^[16]及《原发性免疫缺陷病抗感染治疗专家共识》^[17],疱疹病毒感染的一线抗病毒药物为更昔洛韦(5~10 mg/kg,每12 h 1次),阿昔洛韦为备选方案。注射用更昔洛韦(0.25 g)的药品说明书指出,诱导期标准剂量为5 mg/kg,每12 h 1次;血液毒性为最常见且最严重的不良反应,包括贫血、PLT减少等。本例患者持续消化道出血、中重度贫血,PLT最低降至 $17 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$,出血风险极高。医生结合临床药师药学评估意见,选用低剂量更昔洛韦开展抗病毒治疗,以兼顾安全性与有效性。

3.4 更昔洛韦不良反应的识别与处置

更昔洛韦(0.125 g,每日2次)治疗后,患者体温迅速下降、PLT回升、凝血功能改善,提示该抗病毒方案有效,但患者用药后出现全身瘙痒、精神兴奋等不良反应。临床药师根据药品不良反应关联性评价5项原则^[18]:(1)用药后24 h内出现,符合药物不良反应发生规律;(2)全身瘙痒、精神兴奋均为更昔洛韦已知不良反应;(3)停药后不良反应消失;(4)未再次用药;(5)患者既往无精神异常、无瘙痒发作,CTLA-4单倍体不足无此类表现,且同期仅使用肠外营养治疗,既往均未出现类似反应,从而判定该不良反应与更昔洛韦的关联性评价为“很可能”。临床药师建议更换为阿昔洛韦(0.125 g,每日2次)继续抗病毒治疗,医生采纳。患者换药后不良反应消失且病情持续稳定,证实了病原学指导下抗感染方案优化的重要性。

4 结语

CTLA-4单倍体不足为罕见的原发性免疫缺陷病,发病率低,临床表现异质性强,常合并自身免疫病、代谢紊乱、反复感染等多系统问题,目前尚无标准治疗方案,需多学科协作制定个体化治疗策略。本文通过1例CTLA-4单倍体不足合并重度营养不良、1型糖尿病、凝血功能异常伴消化道出血及病毒感染的罕见复杂病例,系统展示了临床药师在全程化药学服务中的核心价值。临床药师通过精细化的药学服务,在营养方案个体化制定、血糖精细化管理、感染鉴别与抗感染方案优化、药物不良反应识别与处置等方面均发挥关键作用,同时通过用药教育提高患者治疗依从性,减少因操作不规范导致的并发症。即便在患者病情快速进展、致病病因暂不明确的关键诊疗节点,临床药师的专业评估仍可为临床决策提供重要依据,保障患者的用药安全与疗效。但本文为单病例报告,样本量有限,缺乏大样本数据支撑,部分调整建议仅依托现有临床指南,循证证据等级有限,结论外推存在一定局限性,仍需积累更多临床病例进一步研究。

参考文献

- [1] Egg D, Rump I C, Mitsui N, et al. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(2): 736-746.
- [2] Mitsui N, Schwab C, Grimbacher B. What did we learn from CTLA-4 insufficiency on the human immune system?[J]. Immunol Rev, 2019, 287(1): 33-49.
- [3] Kuehn H S, Ouyang W M, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4[J]. Science, 2014, 345(6204): 1623-1627.
- [4] Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations[J]. Nat Med, 2014, 20(12): 1410-1416.
- [5] 赵浩, 邵池, 黄慧. CTLA-4单倍体不足伴自身免疫浸润性疾病1例[DB/OL]. 中国临床案例成果数据库(2022-03-14)[2026-02-14]. https://journal.yiigle.com/LinkIn.do?linkin_type=cma&DOI=10.3760/cma.j.cmc.2022.e03311.
- [6] 刘迪, 曹建平, 于红, 等. CTLA-4单倍体不足75例临床特征与治疗结局分析[J]. 中国实用医刊, 2025, 52(22):

53-60.

- [7] Da Silva J S V, Seres D S, Sabino K, et al. ASPEN consensus recommendations for refeeding syndrome[J]. Nut Clin Prac, 2020, 35(2): 178-195.
- [8] McMahon M M, Nystrom E, Braunschweig C, et al. A.S.P. E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37(1): 23-36.
- [9] 赵彬, 老东辉, 商永光. 规范肠外营养液配制[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(4): 320-331.
- [10] Pironi L, Cuerda C, Jeppesen P B, et al. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults: update 2023[J]. Clin Nutr, 2023, 42(10): 1940-2021.
- [11] Jakoby M G, Nannapaneni N. An insulin protocol for management of hyperglycemia in patients receiving parenteral nutrition is superior to ad hoc management[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36(2): 183-188.
- [12] McCulloch A, Bansiya V, Woodward J M. Addition of insulin to parenteral nutrition for control of hyperglycemia [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2018, 42(5): 846-854.
- [13] 肠外营养临床药学共识: 第二版[J]. 今日药学, 2017, 27(5): 289-303.
- [14] Martindale R G, Berlana D, Boullata J I, et al. Summary of proceedings and expert consensus statements from the international summit "lipids in parenteral nutrition" [J]. J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44(S1): S7-S20.
- [15] Kisioglu B, Tamer F. Impact of lipid emulsions in parenteral nutrition on platelets: a literature review[J]. J Nutr Sci, 2024, 13: e18.
- [16] 国家卫生健康委合理用药专家委员会. 国家抗微生物治疗指南[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 120-121.
- [17] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 原发性免疫缺陷病抗感染治疗与预防专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(4): 248-255.
- [18] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告: 2018年第131号[EB/OL]. [2026-07-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20181221172901438.html>.

(收稿日期: 2026-03-16 修回日期: 2026-07-29)

(本文责编: 邹丽娟)