

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research口服降钾树脂在中国肾功能不全患者
高钾血症中使用的安全性研究

Clinical trial of safety of oral resin for treatment of hyperkalemia in Chinese patients with renal insufficiency

赵新菊¹, 赵巧萍², 余永武³, 吴 岭⁴,
李 荣⁵, 王 鸣⁶, 罗 群⁷, 周亦伦⁸,
刘 冰⁹, 钱文娟¹⁰, 单文红¹¹, 於建根¹²,
邹庆玲¹³, 滕思远¹⁴, 马迎春¹⁵, 王维平¹⁶,
杨 涛¹⁷, 张丽红¹⁸, 李 伟¹⁹, 余仁欢²⁰,
刘 莉²¹, 时 军²², 唐 莉²³, 王永强²⁴,
王 松²⁵, 周静威²⁶, 左 力¹

(1. 北京大学 人民医院 肾内科, 北京 100044; 2. 东阳市中医院 肾内科, 浙江 东阳 322100; 3. 北京市垂杨柳医院 肾内科, 北京 100022; 4. 徐州市中心医院 肾内科, 江苏 徐州 221009; 5. 天津医科大学 第二医院 肾内科, 天津 300211; 6. 浙江大学 医学院 附属杭州市第一人民医院 肾内科, 浙江 杭州 310006; 7. 中国科学院大学 宁波华美医院 肾内科, 浙江 宁波 315010; 8. 首都医科大学 附属北京天坛医院 肾内科, 北京 100070; 9. 河北省人民医院 肾内科, 河北 石家庄 050051; 10. 张家港市第一人民医院 肾内科, 江苏 张家港 215600; 11. 康复大学 青岛中心医院 肾内科, 山东 青岛 266000; 12. 杭州市萧山区第一人民医院 肾内科, 浙江 杭州 311200; 13. 树兰(杭州)医院 肾脏病科, 浙江 杭州 310006; 14. 大连医科大学 附属第二医院 肾内科, 辽宁 大连 116000; 15. 中国康复研究中心北京博爱医院 肾内科, 北京 100068; 16. 扬州大学 附属扬州市江都人民医院 肾内科, 江苏 扬州 225200; 17. 北京市中关村医院 肾内科, 北京 100080; 18. 河北医科大学 第一医院 肾内科, 河北 石家庄 050031; 19. 山东中医药大学 附属医院 肾病科, 山东 济南 250011; 20. 中国中医科学院 西苑医院 肾病科, 北京 100091; 21. 合肥市第二人民医院/安徽医科大学 附属合肥医院 肾内科, 安徽 合肥 230011; 22. 河南大学 淮河医院 肾内科, 河南 开封 475000; 23. 宁波市鄞州区第二医院 肾移植中心, 浙江 宁波 315192; 24. 新郑华信民生医院 肾病内分泌科, 河南 新郑 451100; 25. 北京大学 第三医院 肾内科, 北京 100191; 26. 北京中医药大学 东直门医院 肾病科, 北京 100700)

基金项目: 本研究由阿斯利康投资(中国)有限公司资助(D9483R00002)

作者简介: 赵新菊(1980 -), 女, 主任医师, 主要从事肾病方向的临床工作和相关研究

通信作者: 左力, 主任医师, 博士生导师
MP: 13910028495

E-mail: zuoli@bjmu.edu.cn

摘要:目的 评估聚苯乙烯磺酸钙(CPS)和聚苯乙烯磺酸钠(SPS)在中国肾功能不全患者高钾血症(HK)治疗中的安全性、耐受性、治疗模式和有效性。方法

以中国26家医院有HK的慢性肾病(CKD)或急性肾损伤(AKI)患者纳入为研究对象。研究共定义2个全分析集(FAS), FAS-P1(阶段1, 随访3 d)和FAS-P2(阶段2, 随访6个月)。FAS-P1包括在CPS/SPS起始治疗后1~3 d服用至少1剂CPS/SPS的所有新使用者, FAS-P2包括正在使用者组中入组后至少接受1剂CPS/SPS的所有患者, 以及新使用者(FAS-P1)中起始治疗期完成后至少接受1剂CPS/SPS的患者。观察2个数据集的用药情况、血清钾(sK^+)水平及临床疗效, 并进行安全性评价。结果 研究共筛选892例患者, FAS-P1和FAS-P2分别纳入390例(CPS 385例, SPS 5例)和814例(CPS 811例, SPS 3例)患者。FAS-P1和FAS-P2中, 患者的CPS日均剂量分别为(7.28 ± 6.24)和(5.13 ± 5.15)g, SPS日均剂量分别为(10.75 ± 6.23)和(8.36 ± 7.59)g。FAS-P1中, sK^+ 从基线至第3天的变化值为(-0.72 ± 0.61)mmol $\cdot$ L $^{-1}$; FAS-P2中, 研究期间患者 sK^+ 均值为(5.17 ± 0.68)mmol $\cdot$ L $^{-1}$ (95% CI: 5.12~5.22)。FAS-P1和FAS-P2中, 分别有56.15%和55.16%的患者发生了不良事件(AEs), 严重不良事件(SAEs)发生率分别为29.23%和29.24%。经研究者判定与CPS/SPS相关的不良事件发生率较低, 在FAS-P1和FAS-P2中分别为2.56%和2.09%。最常见的CPS/SPS相关AE为胃肠道不适(FAS-P1: 2.05%; FAS-P2: 1.70/100人 $\cdot$ 年)和低钾血症(FAS-P1: 0.51%; FAS-P2: 2.10/100人 $\cdot$ 年)。结论 本研究中, 超过50%的肾功能不全合并高钾血症患者发生了AEs, 反映了该人群疾病负担较重。但与CPS/SPS相关的AEs发生率较低(约2%), 主要表现为胃肠道不适和低钾血症。

关键词: 口服降钾树脂; 高钾血症; 肾功能不全; 安全性; 治疗模式

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.005

中图分类号: R977 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)04-0479-07

Abstract: Objective To evaluate the safety, tolerability, treatment patterns, and effectiveness of calcium polystyrene sulfonate (CPS) and sodium polystyrene sulfonate (SPS) in the management of hyperkalemia (HK) among Chinese patients with renal insufficiency. **Methods** Patients with chronic kidney disease (CKD) or acute kidney injury (AKI) with HK in 26 hospitals in China were included in the study. Two full analysis sets (FAS), FAS-P1 (stage 1, followed up for 3 days) and FAS-P2 (stage 2, followed up for 6 months) were defined. FAS-P1 includes all new users taking at least one dose of CPS/SPS 1-3 days after the initial treatment of CPS/SPS, FAS-P2 includes all patients

receiving at least one dose of CPS/SPS after enrollment in the user group, and patients receiving at least one dose of CPS/SPS after the initial treatment period in the new user (Fas - P1). The drug use, serum potassium (sK^+) level and clinical efficacy of the two data sets were observed, and the safety was evaluated. **Results** A total of 892 patients were selected in the study. 390 patients (CPS 385 cases, SPS 5 cases) and 814 patients (CPS 811 cases, SPS 3 cases) were included in Fas - P1 and Fas - P2, respectively. In Fas - P1 and Fas - P2, the average daily doses of CPS were (7.28 ± 6.24) and (5.13 ± 5.15) g, respectively; and the average daily doses of SPS were (10.75 ± 6.23) and (8.36 ± 7.59) g, respectively. In Fas - P1, the change of sK^+ from baseline to day 3 was (-0.72 ± 0.61) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; in Fas - P2, the mean value of sK^+ was (5.17 ± 0.68) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ (95% CI: $5.12 - 5.22$). In Fas - P1 and Fas - P2, 56.15% and 55.16% patients had adverse events (AEs), respectively, and the incidence of serious adverse events (SAEs) were 29.23% and 29.24%, respectively. The researchers determined that the incidence of adverse events related to CPS/SPS was low, which was 2.56% in Fas - P1 and 2.09% in Fas - P2. The most common CPS/SPS related AEs were gastrointestinal discomfort (Fas - P1: 2.05%; Fas - P2: 1.70/100 person years) and hypokalemia (Fas - P1: 0.51%; Fas - P2: 2.10/100 person years). **Conclusion** In this study, over 50% of patients with renal insufficiency and hyperkalemia experienced AEs, reflecting the high burden of underlying disease in this population. However, the incidence of AEs related to CPS/SPS was low (approximately 2%), predominantly presenting as gastrointestinal discomfort and hypokalemia.

Key words: oral potassium - exchange resin; hyperkalemia; renal insufficiency; safety; treatment pattern

高钾血症(hyperkalemia, HK)是临床上常见的电解质紊乱,定义为血清钾(serum potassium, sK^+) $>5.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,可导致室性心律失常、心脏骤停甚至猝死^[1-2]。肾功能不全特别是慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)是HK最主要的病因,CKD患者因肾功能减退导致尿钾排泄减少,易引发HK^[3]。接受肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin - angiotensin - aldosterone system, RAAS)抑制剂的CKD患者, HK风险进一步升高^[4]。中国数据显示,CKD患者HK患病率高达22.89%,远高于普通门诊人群的3.86%^[5]。聚苯乙烯磺酸钙(calcium polystyrene sulfonate, CPS)和聚苯乙烯磺酸钠(sodium polystyrene sulfonate, SPS)是推荐用于肾功能不全患者HK管理的口服降钾树脂,其主要药物不良反应包括便秘、食欲减退、恶心和低钾血症^[6]。然而,中国真实世界实践中肾功能不全合并HK患者使用CPS/SPS的大样本安全性数据仍需进一步研究。本研究旨在评估CPS/SPS在此类患者中的安全性、耐受性、治疗模式和有效性,以补充中国人群真实世界证据。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按多中心、前瞻性、非干预性队列研究方法设计。

2 病例选择

2022年8月至2023年6月以中国26家医院有

HK的CKD或急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者纳入为研究对象。本研究经北京大学人民医院伦理委员会批准(伦理批号:2022PHB094 - 001)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与纳入标准 符合《慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)》^[7]中关于CKD或《KDIGO 2012版急性肾损伤临床实践指南》^[8]中关于AKI的诊断标准;入组前1年内,符合《中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识》^[2]中关于HK的诊断标准(sK^+ 水平 $>5.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$);年龄 ≥ 18 岁;目前正在服用CPS/SPS或已处方并同意在研究入组日开始服用CPS/SPS。

排除标准 无法依从本研究规定流程者;既往参加过本研究或入组前3个月内(包括入组时)参加过任何干预性临床研究。

3 药品、试剂与仪器

本研究患者所用药物为各研究中心临床常规处方的口服降钾树脂,未予统一干预。涉及的药品包括:聚苯乙烯磺酸钙散剂(可利美特®),规格:每袋5g,批准文号:国药准字HJ20150427/HJ20150442/HJ20150443,日本Kowa Company, Ltd.生产;聚苯乙烯磺酸钙散剂(宜利宝®),规格:每袋5g,批准文号:国药准字H20093153,山东青岛国海生物制药有限公司生产;及聚苯乙烯磺酸钠散剂(世康特®),规格:每瓶15g,批准文号:国药准字H31021765,上海世康特制药有限公司生产。

sK⁺检测用各研究中心临床实验室常规生化分析仪及配套试剂。

4 分组与治疗方法

研究计划约入组 1 000 例患者,入组将在入满 1 000 例患者或 2023 年 6 月 30 日完成,以较早发生者为准。基于受试者入组时 CPS/SPS 使用情况分为新用药者和正在用药者。新用药者定义为:患者在入组前 7 d 内未接受过 CPS/SPS 治疗,在入组日开始接受 CPS/SPS 治疗;正在用药者定义为:患者在入组前 7 d 内接受过 CPS/SPS 治疗,并在入组后继续接受 CPS/SPS 治疗。CPS/SPS 的剂量和用法由主治医师根据临床实践及药品说明书决定,未予统一干预。说明书推荐剂量为 CPS 每天 15~30 g,分 2~3 次口服;SPS 每次 15~30 g,每日 1~2 次。

CPS/SPS 新用药者分别在研究入组日(第 1 天)后的第(3±1)天、第 1 个月±1 周、第 3 个月±2 周和第 6 个月±2 周时进行访视;CPS/SPS 正在使用者在研究入组日后的第 1 个月±1 周、第 3 个月±2 周和第 6 个月±2 周时进行访视。

研究共定义 2 个全分析集(full analysis set, FAS):FAS-P1(阶段 1,随访 3 d)和 FAS-P2(阶段 2,随访 6 个月)。FAS-P1 包括在 CPS/SPS 起始治疗后 1~3 d 服用至少 1 剂 CPS/SPS 的所有新使用者,FAS-P2 包括正在使用者组中入组后至少接受 1 剂 CPS/SPS 的所有患者,以及新使用者(FAS-P1)中起始治疗期完成后至少接受 1 剂 CPS/SPS 的患者。

5 观察指标与疗效判定

用药情况 记录 CPS/SPS 日均剂量、不同剂量的使用频率和治疗持续时间。

sK⁺水平及临床疗效评价 各中心临床实验室用常规生化方法测定血清钾。新使用者于入组日和第(3±1)天收集可用 sK⁺数据,所有患者在后续访视中均依据临床实践记录 sK⁺结果。计算 sK⁺水平变化。参考《中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识》^[2]中对临床疗效的判断标准,将高钾血症诊断标准前移至>5.0 mmol·L⁻¹的同时,仍将 3.5~5.5 mmol·L⁻¹作为传统正常值范围的临床参考意义,本研究分别以 sK⁺在 3.5~5.0 mmol·L⁻¹、3.5~5.3 mmol·L⁻¹和 3.5~5.5 mmol·L⁻¹3 个范围计算血钾正常的患者比例。

安全性评价 记录试验期间的不良事件(adverse event, AE)、严重不良事件(serious adverse event, SAE)及因 AE 导致停药(discontinuation due to AE, DAE)的发生率和经研究者判定与 CPS/SPS 相关性的

AE、SAE 和 DAE 的发生率。

6 统计学处理

本研究主要是描述性分析,统计估计值(概率、发生率及平均值)及相应的 95% 置信区间(confidence interval, CI),并提供辅助描述性统计量(平均值、标准差、中位数、最小值、最大值及四分位数)。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 892 例患者,最终入组 887 例,其中 CPS 使用者 874 例,SPS 使用者 13 例。FAS-P1 共纳入 390 例患者(CPS 385 例,SPS 5 例),FAS-P2 共纳入 814 例(CPS 811 例,SPS 3 例),其中新使用者 334 例(FAS-P1 中患者),正在使用者 480 例。在 6 个月随访期间,因失访、撤回知情同意或死亡等原因,共有 69 例(CPS 和 SPS 使用者分别为 64 例和 5 例)脱落,最终有 818 例患者完成研究,其中 CPS 使用者 810 例,SPS 使用者 8 例。FAS-P1 和 FAS-P2 患者的一般资料,见表 1。

2 2 组患者的用药情况

在 FAS-P1 和 FAS-P2 中,CPS 的平均持续治疗时间分别(4.00±1.79)和(128.10±71.79)d,SPS 的平均持续治疗时间分别(3.40±1.34)和(82.30±90.01)d,CPS 的日均剂量分别为(7.28±6.24)和(5.13±5.15)g,SPS 日均剂量分别为(10.75±6.23)和(8.36±7.59)g,见表 2。

表 2 2 组患者用药模式汇总

Table 2 Summary of the treatment patterns of the two group

Item	FAS-P1 (n=390)	FAS-P2 (n=814)
Duration of continuous treatment (d, $\bar{x} \pm s$)	3.90 ± 1.78	127.90 ± 71.85
CPS (d, $\bar{x} \pm s$)	4.00 ± 1.79	128.10 ± 71.79
SPS (d, $\bar{x} \pm s$)	3.40 ± 1.34	82.30 ± 90.01
Mean daily dose (g·d ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	7.32 ± 6.25	5.14 ± 5.16
CPS (g·d ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	7.28 ± 6.24	5.13 ± 5.15
SPS (g·d ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	10.75 ± 6.23	8.36 ± 7.59
Common dosing frequency (excluding zero-dose) * (n, %)	5 g, Other [#] 153 (39.23) 5 g, qd 96 (24.61) 5 g, tid 84 (21.53)	5 g, PRN 349 (42.87) 5 g, qd 169 (20.76) 10 g, Other [#] 153 (18.80)

PRN: As needed; *: Categories are not mutually exclusive; #: "Other" refers to CPS/SPS administration frequency on certain non-hemodialysis days in patients receiving hemodialysis at enrollment; Treatment duration (days) = [visit 2 date - first visit date] + 1 - treatment interruption days; Mean daily dose (g·day⁻¹) = cumulative dose (g) / treatment duration (days).

表1 2组患者的一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

Item	FAS - P1 (n = 390)	FAS - P2 (n = 814)	Item	FAS - P1 (n = 390)	FAS - P2 (n = 814)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	57.10 $\pm$ 12.44	58.10 $\pm$ 13.00	Diabetic nephropathy	34(8.72)	77(9.46)
Age group [years, (n, %)]			Glomerulonephritis	33(8.46)	55(6.76)
< 65	270(69.23)	529(64.99)	Interstitial nephritis	2(0.51)	6(0.74)
$\geq$ 65	120(30.77)	285(35.01)	Hypertension	306(78.46)	696(85.50)
Sex (n, %)			Concomitant medications* (n, %)		
Male	233(59.74)	504(61.92)	RAAS inhibitors	168(43.08)	379(46.56)
Female	157(40.26)	310(38.08)	Sacubitril; valsartan	80(20.5)	219(26.9)
Height (cm, $\bar{x} \pm s$)	165.84 $\pm$ 7.63	166.55 $\pm$ 7.89	Irbesartan	19(4.9)	46(5.7)
Weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	65.09 $\pm$ 12.51	66.404 $\pm$ 13.61	Valsartan	19(4.9)	31(3.8)
BMI (kg $\cdot$ m ⁻² , $\bar{x} \pm s$)	23.55 $\pm$ 3.68	23.81 $\pm$ 3.93	Amlodipine; valsartan	13(3.3)	17(2.1)
CKD stage at enrollment (n, %)			Allisartan isoproxil	8(2.1)	11(1.4)
Missing	119(271)	141(673)	Diuretics	66(16.9)	182(22.4)
Stage 1	1(0.84)	1(0.71)	Furosemide	49(12.6)	128(15.7)
Stage 2	1(0.84)	1(0.71)	Torsemide	18(4.6)	56(6.9)
Stage 3	21(17.65)	22(15.60)	Bumetanide	12(3.1)	18(2.2)
Stage 4	23(19.33)	27(19.15)	Spirolactone	7(1.8)	15(1.8)
Stage 5	73(61.34)	90(63.83)	Tolvaptan	3(0.8)	6(0.7)
Medical history (n, %)			Anti - anemia drugs	305(78.21)	677(83.17)
Nephrogenic anaemia	250(64.10)	592(72.73)	Calcium channel blockers	266(68.21)	561(68.92)
End stage renal disease	197(50.51)	402(49.36)			

BMI: Body mass index; RAAS: Renin - angiotensin - aldosterone system; CKD: Chronic kidney disease; *: RAAS inhibitors and diuretics are listed only for the top five most frequently used specific types, patients may have more than one medication per drug class and preferred name, at each level of patient summarization, a patient was counted once if the patient reported one or more medications; FAS - P1: All new users taking at least one dose of CPS/SPS 1 - 3 days after the initial treatment of CPS/SPS; FAS - P2: All patients receiving at least one dose of CPS/SPS after enrollment in the user group, and patients receiving at least one dose of CPS/SPS after the initial treatment period in the new user (FAS - P1).

3 2组患者的sK⁺水平及临床疗效评价

在FAS - P1 (n = 390) 中, 基线及第3天分别有140例和159例患者有可用的sK⁺数据。平均sK⁺水平从第1天的(5.72 $\pm$ 0.55) mmol $\cdot$ L⁻¹降至第3天的(5.12 $\pm$ 0.68) mmol $\cdot$ L⁻¹, 从基线至第3天的变化值为(-0.72 $\pm$ 0.60) mmol $\cdot$ L⁻¹。在第3天时, sK⁺水平在3.5 ~ 5.0 mmol $\cdot$ L⁻¹范围内的患者比例为40.88%, 在3.5 ~ 5.3 mmol $\cdot$ L⁻¹和3.5 ~ 5.5 mmol $\cdot$ L⁻¹范围内的患者比例分别为61.63%和72.32%。

在FAS - P2 (n = 814) 中, 各访视点的sK⁺数据可用患者数分别为V1(第1天)70例, V2(第3天)114例, V3(第1个月 $\pm$ 1周)498例, V4(第3个月 $\pm$ 2周)516例, V5(第6个月 $\pm$ 2周)339例, 数据缺失较多。研究期间, 患者平均sK⁺水平为(5.17 $\pm$ 0.68) mmol $\cdot$ L⁻¹ (95% CI: 5.12 ~ 5.22)。整体上, sK⁺水平在3.5 ~ 5.0 mmol $\cdot$ L⁻¹、3.5 ~ 5.3 mmol $\cdot$ L⁻¹和3.5 ~ 5.5 mmol $\cdot$ L⁻¹范围内的患者比例分别为37.65%、55.80%和70.38%。各访视点sK⁺水平正常(按3个范围定义)的患者比例见表3。至

V5(第6个月), 上述3个范围内的患者比例分别为42.77%、59.88%和71.09%。

4 安全性分析

在FAS - P1和FAS - P2中, AEs发生率分别为56.15%和55.16%, SAEs分别为29.23%和29.24%, 因AE停药的比例分别为0.51%和2.33%, 见表4。基于系统器官分类(system organ class, SOC), FAS - P1和FAS - P2中最常见的AE均为感染及侵染类疾病(26.15%和46.50/100人 - 年, 95% CI: 39.20 ~ 55.10), 其次是代谢及营养类疾病(15.64%和31.80/100人 - 年, 95% CI: 25.90 ~ 39.10)和胃肠道系统疾病(15.13%和23.40/100人 - 年, 95% CI: 18.40 ~ 29.80), 每个疾病系统常见的AE见表5。

在FAS - P1和FAS - P2中, 与CPS/SPS相关的AEs发生率分别2.56%和2.09%(4.20/100人 - 年)。在FAS - P1中, 最常见的CPS/SPS相关AE为胃肠道不适, 发生率为2.05%, 表现为便秘(1.28%)、腹痛(0.51%)、胃扩张(0.26%)和呕吐(0.26%)。

在 FAS - P2 中,最常见的 CPS/SPS 相关 AE 为低钾血症(2.10/100 人 - 年),其次为便秘(1.00/100 人 - 年)和腹泻(0.30/100 人 - 年),见表 5。2 个分析集均未报告与研究药物相关的 SAEs。在 FAS - P1 和 FAS - P2 中,分别有 2 例(1 例大脑出血、1 例意识丧失)和 19 例患者停用 CPS。FAS - P2 中,最常见的 DAE 为全身性疾病及胃肠道反应(2.10/100 人 - 年,95% CI:0.90 ~ 4.70)。2 个分析集中 DAEs 均与 CPS 无关。

表 3 FAS - P2 中各访视点血钾正常患者的比例 (n, %)

Table 3 Proportion of patients with normokalemia at each visit in FAS - P2 (n, %)

Visit	Available cases	sK ⁺ 3.5 - 5.0 mmol · L ⁻¹	sK ⁺ 3.5 - 5.3 mmol · L ⁻¹	sK ⁺ 3.5 - 5.5 mmol · L ⁻¹
V1 (day 1)	70	22 (31.43)	35 (50.00)	47 (67.14)
V2 (day 3)	114	37 (32.46)	62 (54.39)	75 (65.79)
V3 (month 1 ± 1 week)	498	186 (37.35)	267 (53.61)	325 (65.26)
V4 (month 3 ± 2 weeks)	516	210 (40.70)	294 (56.98)	349 (67.64)
V5 (month 6 ± 2 weeks)	339	145 (42.77)	203 (59.88)	241 (71.09)

表 5 常见的不良事件 (AE) 及经研究者判断与聚集乙磺酸钙/聚苯乙烯磺酸钠 (CPS/SPS) 相关的任何 AE 发生率

Table 5 Incidence of common adverse event (AE) and callium polystyrene sulfonate/sodium polystyrene sulfonate (CPS/SPS) - related adverse events judged by the investigators

SOC PT	FAS - P1 (n = 390)	FAS - P2 (n = 814) [(per 100 person - years (95% CI)]	SOC PT	FAS - P1 (n = 390)	FAS - P2 (n = 814) [(per 100 person - years (95% CI)]
AE	219 (56.15)	126.60 (114.20 - 140.40)	Musculoskeletal and connective tissue disorders	20 (5.13)	9.80 (6.80 - 14.20)
Common AEs *			Nervous system disorders	20 (5.13)	10.50 (7.30 - 15.00)
Infections and infestations	102 (26.15)	46.50 (39.20 - 55.10)	AE related to CPS/SPS judged by the investigator	10 (2.56)	4.20 (2.40 - 7.40)
Pneumonia	24 (6.15)	10.10 (7.00 - 14.60)	Gastrointestinal disorders	8 (2.05)	1.70 (0.70 - 4.20)
Upper respiratory tract infection	18 (4.62)	10.10 (7.00 - 14.60)	Constipation	5 (1.28)	1.00 (0.30 - 3.30)
COVID - 19	16 (4.10)	9.10 (6.20 - 13.40)	Abdominal pain	2 (0.51)	0.30 (0 - 2.50)
Urinary tract infection	14 (3.59)	3.80 (2.10 - 6.90)	Gastric dilatation	1 (0.26)	0.30 (0 - 2.50)
Bronchitis	8 (2.05)	2.80 (1.40 - 5.60)	Gastrointestinal disorder	1 (0.26)	NA
Metabolism and nutrition disorders	61 (15.64)	31.80 (25.90 - 39.10)	Vomiting	1 (0.26)	0.30 (0 - 2.50)
Hypokalaemia	26 (6.67)	6.6 (4.20 - 10.40)	Diarrhoea	NA	0.30 (0 - 2.50)
Metabolic acidosis	9 (2.31)	5.20 (3.20 - 8.70)	Metabolism and nutrition disorders	2 (0.51)	2.10 (0.90 - 4.70)
Gastrointestinal disorders	59 (15.13)	23.40 (18.40 - 29.80)	Hypokalaemia	2 (0.51)	2.10 (0.90 - 4.70)
Constipation	17 (4.36)	4.90 (2.90 - 8.30)	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.26)	NA
Cardiac disorders	29 (7.44)	14.00 (10.30 - 19.10)	Rash	1 (0.26)	NA
Cardiac failure	10 (2.56)	1.40 (0.50 - 3.70)	Cardiac disorders	NA	0.30 (0 - 2.50)
General disorders	27 (6.92)	15.40 (11.50 - 20.70)	Atrial fibrillation	NA	0.30 (0 - 2.50)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	23 (5.90)	14.00 (10.30 - 19.10)			

SOC: System organ class; PT: Preferred term; NA: No report; *: Common AEs were defined as those with >5% incidence by SOC and PT incidence >2% (FAS - P1).

讨 论

本项前瞻性、多中心、观察性研究评估了合并肾

表 4 总体不良事件发生率

Table 4 The overall incidence of adverse events

Category	FAS - P1 (n = 390)	FAS - P2 (n = 814)
AE (n, %)	219 (56.15)	449 (55.16)
SAE (n, %)	114 (29.23)	238 (29.24)
DAE (n, %)	2 (0.51)	19 (2.33)

AE: Adverse event; SAE: Serious adverse event; DAE: Discontinuation due to AE.

功能不全的 HK 患者使用 CPS/SPS 治疗 6 个月的安全性、耐受性、治疗模式及有效性。研究共入组 887 例患者, 818 例完成研究, 其中超过 80% 处于 CKD 4 ~ 5 期, 这与 HK 发生率随 CKD 进展而升高的趋势相

符^[9]。安全性方面,FAS-P1和FAS-P2中分别有56.15%和55.16%的患者报告了至少1次AE,但经研究者判定与CPS/SPS相关的AE发生率较低,分别为2.56%和2.09%,低于CPS上市前临床试验报告的12.8%^[10],这可能与本研究中的低剂量用药模式相关,FAS-P1和FAS-P2中CPS平均日剂量分别为 (7.28 ± 6.24) 和 (5.13 ± 5.15) g,均显著低于说明书推荐的每天15~30g,SPS暴露量同样低于推荐剂量。

本研究CPS/SPS低剂量用药可能源于2方面因素:其一,临床医生对传统阳离子交换树脂严重胃肠道药物不良反应(如肠梗阻^[11]、肠坏死^[12])的顾虑,倾向于保守剂量;其二,患者对药物口感的耐受性差,影响长期治疗依从性^[13]。便秘是CPS/SPS常见的胃肠道药物不良反应,既往研究报道其发生率为3.3%~9.1%^[13-16]。本研究中,FAS-P1和FAS-P2的便秘发生率分别为1.28%(基于患者比例)和1.00/100人-年(基于暴露时间),低于既往报道,可能与用药剂量较低、治疗时间差异及AE统计方法不同有关。尽管如此,本研究仍证实,便秘是与CPS/SPS具有因果关系的最常见胃肠道药物不良反应,这与既往研究结论一致。低钾血症是另一常见相关AE,其机制可能与药物过度结合钾离子导致肠道排泄过量有关,提示临床需密切监测血钾水平以及及时调整方案^[17-18]。

在低于推荐剂量的暴露水平下,本研究仍观察到CPS的降钾效果。FAS-P1中,治疗启动后3天内 sK^+ 平均约降低了 $0.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,低于国内研究报道的每天15g,治疗3天降幅 $(0.97 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1})$ ^[14],可能与本研究剂量较低相关。FAS-P2中,治疗期间平均 sK^+ 维持在 $(5.17 \pm 0.68) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,至第6个月,42.77%的患者 sK^+ 水平处于 $3.5 \sim 5.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内,这与韩国一项低剂量CPS研究每天 $(8.0 \pm 3.6) \text{ g}$ 结果相似,该研究中患者经5.6个月的治疗, sK^+ 平均降低了 $0.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,57.5%患者血钾降至 $5.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下^[13]。但本研究为非干预性设计,未强制规律监测, sK^+ 数据缺失较多,总体疗效评估受限。

本研究存在以下局限性。首先,单臂观察性设计缺乏平行对照组,真实世界数据存在混杂偏倚。其次,CPS使用者占绝大多数(98.5%),SPS仅13例,无法对其安全性和有效性进行有意义的统计分析,可能与CPS避免钠潴留的临床优势有关^[19-20]。后续需针对SPS开展专门研究。第三,疗效评估受数据缺失限

制, sK^+ 检测依临床实践进行,部分访视节点缺失率较高,文中仅做描述性呈现,结论需谨慎解读。第四,虽统计了主要伴随用药类型,但未收集RAAS抑制剂、利尿剂等具体剂量信息,可能对归因分析产生混杂影响。最后,6个月随访周期对长期安全性评估仍显不足,需更长时间研究验证。

本研究提示:合并肾功能不全的HK患者中,超过50%使用CPS/SPS者发生AEs,但药物相关AE发生率较低,主要为胃肠道不适和低钾血症。真实临床实践中CPS/SPS平均剂量低于说明书推荐,在此低暴露剂量下CPS仍显示一定降钾效果,但 sK^+ 数据缺失较多,疗效评估需谨慎解读。

参考文献:

- [1] 中国维持性血液透析患者高钾血症管理指南工作组. 中国维持性血液透析患者高钾血症管理指南[J]. 中国血液净化, 2022, 21(增刊): 1—16.
- [2] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 中国慢性肾脏病患者血钾管理实践专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(10): 781—792.
- [3] SARNOWSKI A, GAMA R M, DAWSON A, et al. Hyperkalemia in chronic kidney disease: Links, risks and management [J/OL]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2022, 15: 215—228. 2022-08-02 [2025-04-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35942480/>.
- [4] FRAVEL M A, MEANEY C J, NOUREDDINE L. Management of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease using renin angiotensin aldosterone system inhibitors [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2023, 25(11): 395—404.
- [5] 边佳明, 韩海建, 于学忠, 等. 急诊高血钾患者描述性流行病学研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(3): 312—317.
- [6] WONG S W S, ZHANG G, NORMAN P, et al. Polysulfonate resins in hyperkalemia: A systematic review [J/OL]. *Can J Kidney Health Dis*, 2020, 7: 2054358120965838. 2020-10-30 [2025-04-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240515/>.
- [7] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453—464.
- [8] KELLUM J A, LAMEIRE N and GROUP K A G W. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1) [J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): 204.
- [9] VAN BOEMMEL - WEGMANN S, BAUER C, SCHUCHHARDT J, et al. Hyperkalemia incidence in patients with non-dialysis chronic kidney disease: A large retrospective cohort study from United States clinical care [J]. *Kidney Med*, 2024, 6(10): 100879.
- [10] 兴和制药(中国)有限公司. 聚苯乙烯磺酸钙散剂(5克)说明书[EB/OL]. 2021-01-06 [2025-04-12] <https://www.kowashanghai.cn/static/uploads/pdf/2024-10/202410101442551791351.pdf>
- [11] KENG L T and TSOU P H. Unusual ileus due to calcium polystyrene

- sulfonate [J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1091): 563.
- [12] RIBEIRO H, PEREIRA E, BANHUDO A. Colonic necrosis induced by calcium polystyrene sulfonate [J]. *GE Port J Gastroenterol*, 2018, 25(4): 205–207.
- [13] YU M Y, YEO J H, PARK J S, *et al.* Long-term efficacy of oral calcium polystyrene sulfonate for hyperkalemia in CKD patients [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173542. 2017-03-22 [2025-04-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28328954/>.
- [14] 李晓, 徐钢, 林洪丽, 等. 聚苯乙烯磺酸钙治疗慢性肾脏病高钾血症患者的多中心临床研究 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(6): 419–422.
- [15] WANG X, CHEN D, SONG X, *et al.* Efficacy and safety of calcium polystyrene sulfonate in patients with hyperkalemia and stage 3–5 non-dialysis chronic kidney disease: A single-center randomized controlled trial [J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(4): 3000605231167516.
- [16] 汤霞霞. 聚苯乙烯磺酸钙在慢性肾脏病高钾血症中的应用安全性和有效性评价 [J]. *北方药学*, 2024, 21(11): 152–154.
- [17] GRUVER J, AL-MAKKI A, SHEPLER B. Therapeutic update on oral potassium exchange resin use in chronic kidney disease patients: A systematic review of randomized controlled clinical trials [J/OL]. *J Pharm Pharm Sci*, 2023, 26: 11892. 2023-10-20 [2025-04-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38173862/>.
- [18] ANGEL-KORMAN A, BITON R, RAPPOPORT V, *et al.* An electrolyte flip flop – a patient with chronic hyperkalemic acidosis presenting with severe hypokalemic alkalosis [J/OL]. *Heliyon*, 2022, 8(12): e12607. 2022-12-24 [2025-04-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36619435/>.
- [19] KIM G H. Pharmacologic treatment of chronic hyperkalemia in patients with chronic kidney disease [J]. *Electrolyte Blood Press*, 2019, 17(1): 1–6.
- [20] LARIVEE N L, MICHAUD J B, MORE K M, *et al.* Hyperkalemia: Prevalence, predictors and emerging treatments [J]. *Cardiol Ther*, 2023, 12(1): 35–63.
- ZHAO Xin-jü¹, ZHAO Qiao-ping², YÜ Yong-wu³,
WU Ling⁴, LI Rong⁵, WANG Ming⁶, LUO Qun⁷,
ZHOU Yi-lun⁸, LIU Bing⁹, QIAN Wen-juan¹⁰,
SHAN Wen-hong¹¹, YÜ Jian-gen¹², ZOU Qing-ling¹³,
TENG Si-yuan¹⁴, MA Ying-chun¹⁵,
WANG Wei-ping¹⁶, YANG Tao¹⁷, ZHANG Li-hong¹⁸,
LI Wei¹⁹, YÜ Ren-huan²⁰, LIU Li²¹, SHI Jun²²,
TANG Li²³, WANG Yong-qiang²⁴,
WANG Song²⁵, ZHOU Jing-wei²⁶, ZUO Li¹
- (1. Department of Nephrology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Nephrology, Dongyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dongyang 322100, Zhejiang Province, China; 3. Department of Nephrology, Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China; 4. Department of Nephrology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, Jiangsu Province, China; 5. Department of Nephrology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 6. Department of Nephrology, Hangzhou First People's Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China; 7. Department of Nephrology, Ningbo Hua Mei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo 315010, Zhejiang Province, China; 8. Department of Nephrology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 9. Department of Nephrology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China; 10. Department of Nephrology, Zhangjiagang First People's Hospital, Zhangjiagang 215600, Jiangsu Province, China; 11. Department of Nephrology, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266000, Shandong Province, China; 12. Department of Nephrology, Xiaoshan First People's Hospital, Hangzhou 311200, Zhejiang Province, China; 13. Department of Nephrology, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China; 14. Department of Nephrology, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning Province, China; 15. Department of Nephrology, Beijing Boai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China; 16. Department of Nephrology, Yangzhou Jiangdu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225200, Jiangsu Province, China; 17. Department of Nephrology, Beijing Zhongguancun Hospital, Beijing 100080, China; 18. Department of Nephrology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei Province, China; 19. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong Province, China; 20. Department of Nephrology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China; 21. Department of Nephrology, Second People's Hospital of Hefei / Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230011, Anhui Province, China; 22. Department of Nephrology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China; 23. Department of Kidney Transplant Center, Yinzhou NO. 2 Hospital, Ningbo 315192, Zhejiang Province, China; 24. Department of Nephrology and Endocrinology, Hopeshine-Mingsheng Hospital of Xinzheng, Xinzheng 451100, Henan Province, China; 25. Department of Nephrology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 26. Department of Nephrology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

(本文编辑:马凌云 收稿日期 2025-07-09)