

环硅酸锆钠散对慢性肾脏病高钾血症患者短期降钾效果的临床观察

白婵 尚进 康冬 于薇 张凡亮 张威风 武峰 郭瑞雪 张一丁 赵占正

郑州大学第一附属医院肾内科, 郑州 450052

通信作者: 赵占正, Email: zhanzhengzhao@zzu.edu.cn

【摘要】目的 观察环硅酸锆钠散对慢性肾脏病高钾血症患者的短期降钾临床疗效。**方法** 回顾性分析 2020 年 5 至 6 月于郑州大学第一附属医院肾内科就诊的慢性肾脏病合并高钾血症并服用环硅酸锆钠散的患者临床资料, 分析短期治疗效果。**结果** 纳入 21 例共 24 例次, 年龄(48.9±13.5)岁, 男 14 例, 女 7 例。用药 2 h 后, 静脉血钾水平由(5.85±0.52)mmol/L 降至(5.15±0.43)mmol/L ($P<0.001$), 降幅(0.71±0.43)mmol/L; 10 例次动脉血钾由(5.50±0.40)mmol/L 降至(4.88±0.33)mmol/L ($P<0.001$), 降幅(0.62±0.29)mmol/L。以初始静脉血钾水平分为 3 组, <5.5 mmol/L 组 4 例患者血钾降幅(0.46±0.26)mmol/L, 5.5~<6.0 mmol/L 组 11 例患者血钾降幅(0.62±0.38)mmol/L, ≥6.0 mmol/L 组 6 例患者血钾降幅(1.04±0.45)mmol/L, 3 组间降钾幅度差异有统计学意义($P=0.045$)。降钾幅度与用药前静脉钾水平呈正相关($r=0.603$, $P=0.004$)。未发现与治疗有关的不良反应。**结论** 环硅酸锆钠散可在短时间内有效降低慢性肾脏病患者的血钾水平。

【关键词】 高钾血症; 慢性肾脏病; 环硅酸锆钠散

基金项目: 国家自然科学基金(81700633, 81873611); 中原科技创新领军人才(194200510006)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200629-01990

Short-term effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering in chronic kidney disease patients with hyperkalemia

Bai Chan, Shang Jin, Kang Dong, Yu Wei, Zhang Fanliang, Zhang Weifeng, Wu Feng, Guo Ruixue, Zhang Yiding, Zhao Zhanzheng

Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Zhao Zhanzheng, Email: zhanzhengzhao@zzu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the efficacy of sodium zirconium cyclosilicate on emergency correction of hyperkalemia in chronic kidney disease patients. **Methods** Patients with chronic kidney disease who were admitted to the Department of Nephrology of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from May to June 2020 were selected. Those who had hyperkalemia and took sodium zirconium cyclosilicate powder were finally included. The patient's clinical data and laboratory results were collected. **Results** A total of 24 results were included from 21 patients. The age of patients was (48.9±13.5) years old. Fourteen patients were male, and 7 patients were female. After 2 hours of administration, the venous potassium level decreased from (5.85±0.52) mmol/L to (5.15±0.43) mmol/L ($P<0.001$, $n=21$), with an average decline of (0.71±0.43) mmol/L. Meanwhile, the arterial potassium level decreased from (5.50±0.40) mmol/L to (4.88±0.33) mmol/L ($P<0.001$, $n=10$), with an average decline of (0.62±0.29) mmol/L. Based on the initial venous potassium level, the patients were further divided into three groups. The average potassium decrease in <5.5 mmol/L group (4 patients), 5.5~<6.0 mmol/L group (11 patients) and ≥6.0 mmol/L group (6 patients) was (0.46±0.26) mmol/L, (0.62±0.38) mmol/L and (1.04±0.45) mmol/L, respectively. There was statistically significant difference of potassium reduction among the three groups ($P=0.045$). Moreover, the extent of potassium reduction was positively correlated with baseline venous potassium level ($r=0.603$, $P=0.004$, $n=21$). The study did not reveal any treatment-related adverse event. **Conclusion** Sodium zirconium cyclosilicate powder can rapidly and effectively reduce the serum potassium level in chronic kidney disease patients with hyperkalemia.

【Key words】 Hyperkalemia; Chronic kidney disease; Sodium zirconium cyclosilicate

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81700633, 81873611); Leading Talents of Science and Technology Innovation in Central Plains(194200510006)
DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200629-01990

近年来,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已成为我国重要的公共卫生问题^[1]。高钾血症是CKD患者常见且严重的并发症^[2],目前临床上治疗高钾血症的措施包括静脉降钾药物、阳离子交换树脂及血液透析^[3]。环硅酸锆钠散是新型口服降钾药物,于2020年4月10日在中国获得上市许可。目前尚未见中国患者治疗效果的相关报道。本研究旨在通过回顾性分析,探讨环硅酸锆钠散治疗高钾血症的有效性和安全性。

对象与方法

一、对象

收集2020年5至6月郑州大学第一附属医院肾内科使用环硅酸锆钠散治疗的CKD高钾血症患者的临床资料。纳入标准:(1)CKD 3~5期;(2)年龄18~80岁;(3)血钾(动脉或静脉)高于正常上限但<7.2 mmol/L。排除标准:(1)妊娠或哺乳期;(2)需急诊透析者;(3)严重心血管疾病患者。本研究为回顾性分析,通过郑州大学第一附属医院伦理委员会审查(批件号:2020-KY-289)。

二、方法

患者于入院后经相关检查确诊为CKD合并高钾血症,先采取卧床休息,维持患者的循环与呼吸稳定,并立即口服环硅酸锆钠散10 g,2 h后复查静脉血电解质及动脉血气分析。如仍有高钾则再次服用环硅酸锆钠散10 g,并于2 h后复查静脉血电解质及动脉血气分析。

三、观察指标

收集患者人口学和临床资料,包括:(1)一般资料:年龄、性别、病史、目前治疗情况和合并用药;(2)实验室检查结果:入院时血生化、尿液检查及患者服用环硅酸锆钠散后2 h的血钾水平等;(3)治疗过程中的不良反应事件。

四、统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用药前后比较采用配对 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA);非正态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;计数资料用例数和百分数表示。静脉血钾降幅

与用药前静脉钾水平的相关性采用Pearson相关性分析。均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

一、一般情况

本研究共纳入21例,24例次(3例重复用药)。其中男14例,女7例,年龄(48.9±13.5)岁。透析患者15例(71.4%);合并高血压19例(90.5%),糖尿病5例(23.8%),冠心病3例(14.3%);5例(23.8%)有肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂使用史。估算肾小球滤过率 $<15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者18例(85.7%), $\geq 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的患者3例(14.3%)。用药前,患者碳酸氢盐水平为(20.5±4.7) mmol/L。在降钾过程中,4例患者(19.0%)联合使用了利尿剂,利尿剂为呋塞米60 mg,静脉滴注。4例患者(19.0%)联合使用了碳酸氢钠液,静脉滴注,剂量4 g(表1)。

表1 慢性肾脏病合并高钾血症患者一般资料($n=21$)

特征	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.9±13.5
性别[例(%)]	
男	14(66.7)
女	7(33.3)
病程[d, $M(Q_1, Q_3)$]	1 095(365, 3 468)
透析史[例(%)]	
有	15(71.4)
无	6(28.6)
病史及用药史[例(%)]	
高血压	19(90.5)
糖尿病	5(23.8)
冠心病	3(14.3)
RAAS抑制剂	5(23.8)
eGFR[例(%)]	
$<15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$	18(85.7)
$\geq 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$	3(14.3)
用药前血浆碳酸氢盐($\bar{x} \pm s$)	20.5±4.7
应用利尿剂[例(%)]	4(19.0)
应用碳酸氢钠[例(%)]	4(19.0)

注:RAAS为肾素-血管紧张素-醛固酮系统;eGFR为估算肾小球滤过率

二、用药前后血钾变化

21 例次用药前静脉血钾 $4.92\sim 6.85(5.85\pm 0.52)$ mmol/L, 用药 2 h 后 $4.50\sim 6.09(5.15\pm 0.43)$ mmol/L, 降钾幅度为 $0.02\sim 1.54(0.71\pm 0.43)$ mmol/L, 用药前后比较差异有统计学意义 ($P<0.001$)。同时, 研究纳入了 10 例次用药前后动脉血钾值, 用药前 $5.00\sim 6.40(5.50\pm 0.40)$ mmol/L, 用药 2 h 后 $4.30\sim 5.30(4.88\pm 0.33)$ mmol/L, 降钾幅度为 $0.20\sim 1.10(0.62\pm 0.29)$ mmol/L, 用药前后比较差异有统计学意义 ($P<0.001$)。21 例患者中, 18 例 (85.7%) 口服 1 包 (10 g) 后血钾降至正常。3 例患者在第 1 次用药 2 h 后, 血钾未降至正常水平, 再次口服 10 g 环硅酸锆钠散, 其中包括 1 例顽固性高钾血症患者。

根据初始静脉血钾水平分为 3 组, <5.5 mmol/L 组 4 例, $5.5\sim 6.0$ mmol/L 组 11 例, ≥ 6.0 mmol/L 组 6 例。 <5.5 mmol/L 组降幅 (0.46 ± 0.26) mmol/L, $5.5\sim 6.0$ mmol/L 组降幅 (0.62 ± 0.38) mmol/L, ≥ 6.0 mmol/L 组降幅 (1.04 ± 0.45) mmol/L。3 组之间血钾降幅差异有统计学意义 ($P=0.045$)。静脉血钾降幅与用药前静脉钾水平的散点图显示两者呈线性正相关, Pearson 相关系数 $r=0.603$, $P=0.004$ (图 1)。

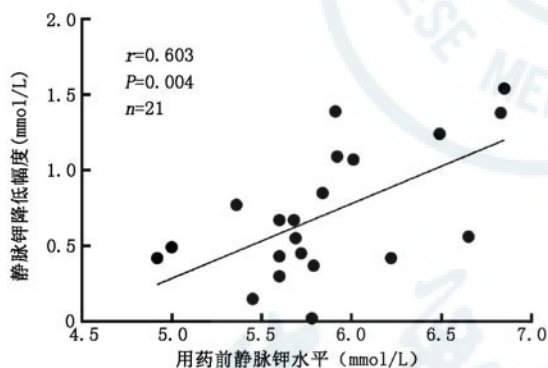


图 1 静脉血钾降幅与用药前静脉血钾水平关系散点图

根据是否透析将患者分为两组, 透析组 (15 例) 用药前静脉血钾 (5.87 ± 0.55) mmol/L, 用药后静脉血钾 (5.21 ± 0.42) mmol/L, 降幅为 (0.66 ± 0.40) mmol/L, 前后比较差异有统计学意义 ($P<0.001$); 未透析组 (6 例) 用药前静脉血钾 (5.81 ± 0.49) mmol/L, 用药后静脉血钾 (5.00 ± 0.47) mmol/L, 降幅为 (0.81 ± 0.52) mmol/L, 前后比较差异有统计学意义 ($P=0.011$)。两组间的降钾幅度比较差异无统计学意义 ($P=0.482$)。另外, 透析组 15 例患者中 13 例用药后 2 h 血钾降至正常; 未透析组 6 例患者中 5 例用药后 2 h 血钾降至正常。

11 例次在治疗后 0~20 d (平均 4.9 d) 复查了静脉血钾, 复查血钾 $4.24\sim 5.71(5.05\pm 0.47)$ mmol/L, 其中维持正常水平者 9 例次。

三、血钙、血镁水平变化及不良反应

21 例次用药前静脉血钙为 (2.17 ± 0.21) mmol/L, 用药后为 (2.12 ± 0.18) mmol/L, 前后比较差异无统计学意义 ($P=0.070$)。21 例次用药前静脉血镁为 (1.06 ± 0.20) mmol/L, 用药后为 (1.07 ± 0.21) mmol/L, 前后比较差异无统计学意义 ($P=0.890$)。未发现与治疗相关的不良反应。

讨 论

高钾血症在 CKD 尤其是 CKD 5 期患者中较为常见^[4]。聚苯乙烯磺酸钙是治疗高钾血症的常用口服药物, 除便秘、胃肠道不适、电解质紊乱等不良反应外, 降低血钾幅度有限^[5]。静脉药物降钾存在液体过多引起急性心衰的可能^[6]。紧急血液透析是治疗高钾血症的有效方法, 但创伤大, 费用高, 对于无血管通路的患者, 急诊透析前的准备流程繁琐且耗时, 而部分透析患者又因各种因素可能遇到内瘘失功问题^[7]。

环硅酸锆钠散是一种非吸收性的硅酸锆, 可在胃肠道内与钾离子结合并经粪便排出, 从而降低血钾水平^[8]。一项在国外进行的关于环硅酸锆钠散的临床 III 期试验结果显示, 给药 48 h 内环硅酸锆钠散 2.5 g 组、5 g 组和 10 g 组血钾水平分别平均下降 0.46、0.54、0.73 mmol/L^[9]。本研究结果显示, 患者服药 2 h 后, 静脉血钾平均下降 0.71 mmol/L, 表明其可以短时间内快速降钾。在纳入的病例中, 有 3 例患者在第 1 次用药后, 血钾未降至正常水平, 遂再次口服 10 g 环硅酸锆钠散降钾, 其中包括 1 例患者有顽固性高钾血症。除此之外, 在 21 例中, 85.7% 的患者使用 1 包即 10 g 环硅酸锆钠散血钾降至正常。

本研究结果显示, 环硅酸锆钠散降钾幅度与起始血钾水平相关。国外关于环硅酸锆钠散的试验观察到在给药 2 h 后, 血钾基线值越高的患者血钾下降幅度越大^[10], 与本研究结果一致。本研究还分析了降钾效果与透析史的关系, 在透析和非透析患者中, 降钾幅度差异无统计学意义 ($P=0.482$)。国外的一项研究发现环硅酸锆钠散可有效降低规律透析患者的血钾水平^[11]。另一项试验结果也显示环硅酸锆钠散可在 48 h 内显著降低 CKD 3 期患者

血清钾水平^[12]。结合本研究结果,初步认为对于 CKD 患者,无论透析与否,环硅酸锆钠散均能有效降钾。在临床中,对已达到急诊透析指征的患者,在准备透析的同时给予口服环硅酸锆钠散,通过迅速降低血钾水平,可以延迟或潜在地避免紧急透析的可能。

环硅酸锆钠散是一种高选择性阳离子交换剂,其对 K⁺的选择性远大于 Ca²⁺或 Mg²⁺^[8]。这也就解释了在本研究中,患者服用环硅酸锆钠散后,静脉血钾水平显著下降,但血钙、血镁无明显变化。在已经完成的多项临床试验中,环硅酸锆钠散相关不良事件较少,主要是低钾血症、水肿和恶心、便秘^[9,13-15]。本研究暂未发现与环硅酸锆钠散相关的不良事件,考虑与观察例数较少,观察用药时间短,用药剂量少有关。

本研究尚存在一些局限性。首先,本研究为回顾性研究,纳入的患者例数较少,需要进行更大样本量的前瞻性研究。其次,本研究只观察了环硅酸锆钠散用药 2 h 后血钾水平,未完整追踪记录后续的血钾水平,这需要在未来进一步研究。

综上,环硅酸锆钠散可在短时间内安全有效地降低 CKD 高钾血症患者的血钾。我们将在本研究的基础上继续开展长期的观察,进一步证实环硅酸锆钠散应用于 CKD 高钾血症的疗效和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 张路霞,王海燕.中国慢性肾脏病的现状及挑战——来自中国慢性肾脏病流行病学调查的启示[J].中华内科杂志,2012,51(7):497-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.07.001.
- [2] 王翔宇,马丽云,苗芸.高钾血症治疗机制及最新进展[J].器官移植,2017,8(1):10-14. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.01.003.
- [3] Kovesdy CP. Management of hyperkalemia: an update for the internist[J]. Am J Med, 2015, 128(12): 1281-1287. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.05.040.
- [4] Seliger SL. Hyperkalemia in patients with chronic renal failure [J]. Nephrol Dial Transplant, 2019, 34(Suppl 3): iii12-iii18. DOI: 10.1093/ndt/gfz231.
- [5] Harel Z, Harel S, Shah PS, et al. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review[J]. Am J Med, 2013, 126(3): 264. e9-264. e24. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.08.016.
- [6] 赵锋.聚苯乙烯磺酸钙治疗慢性肾脏病高钾血症患者的临床疗效观察[J].河北医药,2015,(20):3120-3122. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.20.028.
- [7] 周敏,卢方平.高磷血症对自体动静脉内瘘功能不良/失功再次手术后通畅率的影响[J].中华医学杂志,2018,98(42):3406-3410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.42.006.
- [8] Stavros F, Yang A, Leon A, et al. Characterization of structure and function of ZS-9, a K⁺ selective ion trap[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e114686. DOI: 10.1371/journal.pone.0114686.
- [9] Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia[J]. N Engl J Med, 2015, 372(3):222-231. DOI: 10.1056/NEJMoa1411487.
- [10] Amin AN, Menoyo J, Singh B, et al. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate in patients with baseline serum potassium level ≥ 5.5 mmol/L: pooled analysis from two phase 3 trials[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 440. DOI: 10.1186/s12882-019-1611-8.
- [11] Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, et al. A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(9): 1723-1733. DOI: 10.1681/ASN.2019050450.
- [12] Ash SR, Singh B, Lavin PT, et al. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient[J]. Kidney Int, 2015, 88(2): 404-411. DOI: 10.1038/ki.2014.382.
- [13] Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, et al. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for treatment of hyperkalemia: an 11-month open-label extension of HARMONIZE[J]. Am J Nephrol, 2019, 50(6): 473-480. DOI: 10.1159/000504078.
- [14] Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: a 12-month phase 3 study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(6):798-809. DOI: 10.2215/CJN.12651018.
- [15] Hoy SM. Sodium zirconium cyclosilicate: a review in hyperkalaemia[J]. Drugs, 2018, 78(15): 1605-1613. DOI: 10.1007/s40265-018-0991-6.

(收稿日期:2020-06-29)

(本文编辑:郭瑞)