

陽離子交換樹脂引起之嚴重下消化道損傷： 文獻回顧

單子豪^{1,2} 曾詠新² 鄭靜蘭^{1,2} 王明誠^{1,3} 林威任³ 林威宏³

¹ 國立成功大學醫學院 臨床藥學與藥物科技研究所

² 國立成功大學醫學院附設醫院 藥劑部

³ 國立成功大學醫學院附設醫院 內科部 腎臟科

摘要

陽離子交換樹脂 (Cation exchange resin)，常用於慢性腎臟病 (Chronic kidney disease) 病人高血鉀 (Hyperkalemia) 之治療，常見的副作用包括噁心、食慾不振、便秘、低血鉀等，然而使用該類型藥物亦有罕見且嚴重之腸胃道不良反應的風險。本文將透過文獻回顧探討陽離子交換樹脂相關嚴重腸胃道不良反應之致病機轉、不良反應相關性與處置方式，以期提醒醫護人員於使用陽離子交換樹脂治療期間隨時留意病人臨床狀況，確保病人之用藥安全。

關鍵詞：陽離子交換樹脂 (Cation exchange resin)
慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)
下消化道損傷 (Lower gastrointestinal injury)
高血鉀 (Hyperkalemia)

前言

高血鉀 (Hyperkalemia) 是慢性腎臟病 (Chronic kidney disease) 病人常見的電解質失衡症狀，治療策略包括以下三大類 – 穩定心肌細胞膜、增加鉀離子進入細胞、促進鉀離子排除。

陽離子交換樹脂 (Cation exchange resin)，可透過於腸胃道中進行離子交換達到排除鉀離子的效果。然而過去已有許多案例報告指出陽離子交換樹脂可能引起如腸潰瘍、腸壞死等嚴重腸胃道不良反應，美國 FDA 亦曾對 sodium

polystyrene sulfonate (Kayexalate[®]) 發出藥物安全警訊。雖然陽離子交換樹脂造成的嚴重腸胃道不良反應相對罕見，一旦發生仍然可能造成嚴重後果。

本文將透過回顧過去陽離子交換樹脂造成嚴重腸胃道不良反應之案例報告與其他相關文獻，提醒醫護人員使用陽離子交換樹脂時，應隨時留意相關症狀，確保病人用藥安全，以免延誤病情。

一、陽離子交換樹脂簡介

陽離子交換樹脂，是常用於急慢性腎功能

不全病人之高血鉀治療藥物。口服或灌腸投予後不會被腸道吸收，可透過樹脂中的鈣離子或鈉離子與腸道中的鉀離子進行交換，隨後鉀離子與樹脂一同藉由糞便排出體外。

台灣常見的陽離子交換樹脂藥品包括 sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate[®]) 以及 calcium polystyrene sulfonate (Kalimate[®])，由於 Kalimate[®] 之鹽基為鈣離子，相對於鹽基為鈉離子的 Kayexalate[®]，較不易引起水腫的副作用。

由於陽離子交換樹脂常見的副作用包括便秘、腸阻塞等，過去美國 FDA 曾建議使用陽離子交換樹脂時可併用滲透型瀉劑 sorbitol，以減少相關副作用的發生。2009 年 9 月，美國 FDA 針對 sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate[®]) 發布一項藥物安全警訊，多篇案例報告指出，病人使用陽離子交換樹脂可能發生包括腸潰瘍、腸壞死等嚴重腸胃道不良反應，且併用的瀉劑 sorbitol 本身亦可能透過增加前列腺素，影響腸道黏膜血流，進而導致腸道黏膜發炎損傷。因此，美國 FDA 修正 sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate[®]) 仿單，明確建議應禁止併用 sorbitol，目前在台灣使用的陽離子交換樹脂均不含 sorbitol。

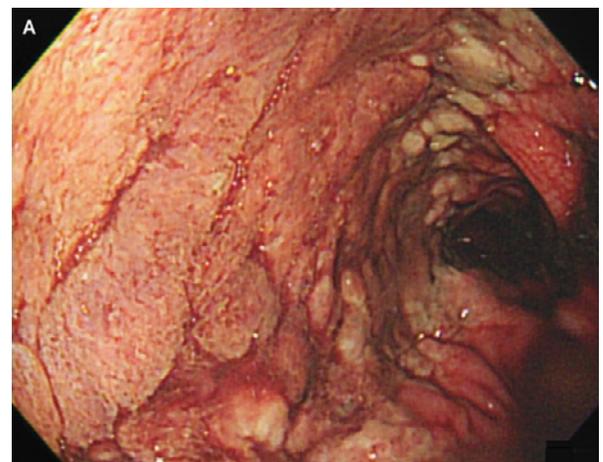
二、陽離子交換樹脂造成嚴重腸胃道不良反應之相關案例報告回顧

先前一篇收錄了 41 篇陽離子交換樹脂（包括 Kayexalate[®] 與 Kalimate[®]）導致嚴重腸胃道不良反應案例報告、總共 135 個案例的系統性回顧指出，在這些案例當中絕大部分的病人皆伴隨慢性腎臟功能不全，其中由於 Kayexalate[®] 較早開始被使用，且多數歐美國家僅有 Kayexalate[®]，因此約有 76.3% 為 Kayexalate[®] 的案例，僅 23.7% 為 Kalimate[®] 的案例。常見的症狀包括腹痛、腸胃道出血、腹瀉等。組織病理學檢查發現多數病人之病灶表現為腸潰瘍、腸壞死以及腸穿孔，且最常見的病灶位置為下消化道，並以結腸為最多（圖一）。此外，從這些案例的病理切片檢查中可發現，95.5% 的案例病灶中皆有樹脂晶體的存在¹。

有鑒於 calcium polystyrene sulfonate (Kalimate[®]) 相對於 sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate[®]) 較晚且於較少國家上市，因此相對 Kayexalate[®] 之相關案例報告較少。然而近年來台灣亦有數起 Kalimate[®] 相關嚴重腸胃道不良反應案例開始出現²⁻⁵，因此本文亦針對 Kalimate[®] 造成的嚴重腸胃道不良反應進行案例報告回顧，總共回顧 14 個案例²⁻¹⁵。從這些案例可發現使用 Kalimate[®] 的劑量中位數為 30 g/d (5-120 g/d)，用藥後發生嚴重腸胃道不良反應的時間中位數為兩周（1 天 -4 個月），其中一例更出現停藥 60 天後的遲發性嚴重腸胃道不良反應⁷。病灶位置亦集中於下消化道，僅有一例案例之病灶發生於上消化道（食道與胃）。最終，在這 14 個案例當中共有 5 個案例死亡（表一）。

三、藥物晶體所導致的不良反應

離子交換樹脂本身會藉由形成多孔性微粒或晶體以達到離子交換的效果，當藥物晶體殘留於消化道或泌尿道時，可能引起結石或黏膜損傷¹⁶。由於藥物晶體所導致的嚴重腸胃道不良反應無法從症狀、病灶表現與發炎性腸道疾病、缺血性腸炎、感染性腸炎等腸道疾病鑑



圖一：大腸鏡檢查顯示從結腸肝曲延伸到直腸皆有連續性潰瘍²

From Chan RH, Lin WH. Calcium polystyrene sulfonate-related colonic necrosis. *N Engl J Med* 2023;388(2):164. Copyright © (2023) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission.

別，因此診斷藥物晶體所導致的嚴重腸胃道不良反應需先排除其他可能病因，並從病理組織切片染色中確認是否有藥物晶體的殘留。

不同藥物晶體可透過其形態學進行鑑別（圖二），陽離子交換樹脂晶體於蘇木精-伊紅染色 (H&E stain) 下晶體顏色呈藍紫色，晶體表面呈細窄魚鱗狀且魚鱗狀之間裂隙垂直相交^{2,17}。目前已知亦可能導致嚴重腸胃道不良反應的降血磷藥物 sevelamer (Renagel[®])，其晶體於蘇木精-伊紅染色下呈粉紅色且周圍帶有黃褐色，晶體表面亦呈寬魚鱗狀且魚鱗狀之間裂隙呈不規則彎曲線條¹⁸。

四、陽離子交換樹脂造成嚴重腸胃道不良反應之致病機轉

目前認為陽離子交換樹脂晶體造成嚴重腸胃道不良反應，主要是透過誘發多重細胞凋亡與發炎路徑，造成上皮細胞功能障礙或損傷。藥物晶體會透過活化巨噬細胞與樹突細胞中的 NLRP3 發炎小體 (NLRP3 inflammasomes)，啟動下游傳遞路徑，包括促進介白素 1 β (interleukin-1 β) 的釋放，直接誘導發炎反應與程序性壞死 (necroptosis) 的發生。除此之外，壞死細胞亦會釋出警告素 (alarmins)、蛋白酶 (proteases) 等引起發炎反應的因子 (damage-

表一：Calcium polystyrene sulfonate (Kalimate[®]) 造成嚴重腸胃道不良反應之案例報告回顧

| 案例 | 案例一 ⁶ | 案例二 ⁵ | 案例三 ⁴ |
|--|------------------------------|------------------|-------------------|
| 年齡 / 性別 | 77 歲 / 女性 | 77 歲 / 女性 | 66 歲 / 女性 |
| 過去病史 | 糖尿病、慢性腎病 | 高血壓、慢性腎病 | 高血壓、慢性腎病 |
| Kalimate [®] 劑量 | 30 g QID | 30 g/d | 5 g/d |
| 不良反應起始時間 | 3 週 | 2 週 | 4 個月 |
| 症狀 | 便血 | 黑便 | 下腹痛、大量血便 |
| 病灶位置 | 升結腸、乙狀結腸 | 食道、胃、十二指腸 | 乙狀結腸、降結腸 |
| 病灶表現 | 潰瘍 | 潰瘍、壞死 | 潰瘍、壞死 |
| 藥物晶體 | 有 | 有 | 有 |
| 死亡 / 復原 | NA | NA | NA |
| 案例四 ⁷ | 案例五 ⁸ | 案例六 ⁹ | 案例七 ¹⁰ |
| 79 歲 / 女性 | 56 歲 / 男性 | 45 歲 / 男性 | 72 歲 / 男性 |
| 慢性腎病 | 慢性酒精性胰臟炎、糖尿病、慢性腎病、高血壓、十二指腸潰瘍 | 糖尿病、高血壓、高血脂、腎臟移植 | 糖尿病、高血壓、末期腎病 |
| 1 st 15 g/d 2 nd 60 g/d | NA | NA | NA |
| 1 st 2 週 2 nd 7 天 3 rd 60 天 (遲發性) | 33 天 | 1 週 | NA |
| 腹痛、腹腔積氣 | 便秘、腹痛、腹腔積氣 | 腹痛、血便 | 腹痛 |
| 小腸、迴腸、結腸肝曲 | 盲腸 | 十二指腸 | 結腸、盲腸 |
| 壞死、穿孔 | 潰瘍、穿孔 | 潰瘍、壞死、穿孔 | 潰瘍、壞死 |
| 有 | 有 | 有 | 有 |
| NA | 死亡 | NA | 十週後復原 |

associated molecular patterns, DAMPs), 活化類鐸受體 (toll-like receptors (TLR)) 與發炎小體, 間接導致局部發炎反應¹⁹。

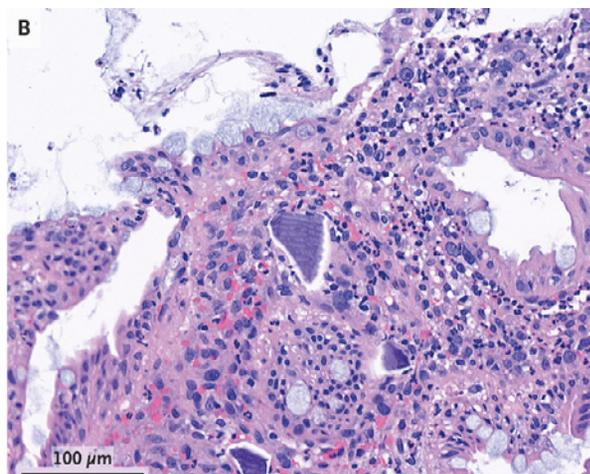
五、陽離子交換樹脂與嚴重腸胃道不良反應之相關性文獻回顧

Watson 等人的回溯性隊列研究指出, 使用 Kayexalate[®] 導致結腸壞死的發生率高於未使用的病人。然而, 由於收案條件嚴格, 該研究定義暴露 Kayexalate[®] 後 30 天內並經組織病理診斷為與 Kayexalate[®] 相關的結腸壞死; 此外, 該研究並未納入僅經影像學檢查診斷之結腸壞死, 且死亡或自發恢復的病人亦未進行組織病

理檢查, 可能導致研究樣本數較少, 因此該結果並未達到統計顯著差異 (0.14% vs. 0.07%, RR = 2.1, $p = 0.2$)²⁰。Noel 等人針對大於 65 歲高齡族群進行研究, 並進一步納入包括腸缺血、腸胃道潰瘍、穿孔等嚴重腸胃道不良事件。研究結果顯示, 使用 Kayexalate[®] 的病人相較於未使用的病人有顯著較高發生嚴重腸胃道不良事件的風險 (HR = 1.94, 1.10-3.41), 其中, 又以腸缺血之發生風險為最高 (HR = 4.29, 1.09-22.25)²¹。Laureati 等人以瑞典腎臟登記資料庫 (Swedish Renal Registry) 進行的回溯性對列研究指出, 針對第四期慢性腎病以上的病人, 使用 Kayexalate[®] 的病人因嚴重腸胃道不良事

表一：Calcium polystyrene sulfonate (Kalimate[®]) 造成嚴重腸胃道不良反應之案例報告回顧 (續)

| 案例 | 案例八 ³ | 案例九 ¹¹ | 案例十 ¹² |
|--------------------------|-------------------------|--------------------|----------------------------|
| 年齡 / 性別 | 59 歲 / 女性 | 52 歲 / 男性 | 73 歲 / 男性 |
| 過去病史 | 糖尿病、高血壓、末期腎病、因腹膜透析腹膜炎入院 | 軟組織感染伴隨急性腎衰竭入院 | 高血脂、末期腎病 |
| Kalimate [®] 劑量 | 15 g QID | 30 g BID-TID | NA |
| 不良反應起始時間 | 1 天 | 5 天 | NA |
| 症狀 | 腹痛、腹腔積氣 | 腹痛、便秘 | 下消化道出血 |
| 病灶位置 | 迴腸、結腸 | 小腸 | 盲腸、升結腸、結腸肝曲 |
| 病灶表現 | 壞死、穿孔 | 阻塞 | 潰瘍、壞死 |
| 藥物晶體 | 有 | NA | 有 |
| 死亡 / 復原 | 死亡 | 死亡 | 十天後出院 |
| 案例十一 ¹³ | 案例十二 ¹⁴ | 案例十三 ¹⁵ | 案例十四 ² |
| 78 歲 / 女性 | 34 歲 / 男性 | 73 歲 / 女性 | 58 歲 / 女性 |
| 慢性腎病、高血壓、高血脂、癲癇 | 末期腎病 | NA | 糖尿病、高血壓、高血脂、慢性腎病、心衰竭、胃食道逆流 |
| 30 g/d | 10 g BID-15 g TID | 15 g/d | 10-30 g/d |
| NA | 14 天 | 4 天 | 7 天 |
| 腹痛、腹腔積氣 | 便血 | 腹痛、腹腔積氣 | 腹痛、糞便阻塞、便血 |
| 乙狀結腸 | 直腸 | 空腸、盲腸 | 乙狀結腸、結腸肝曲、直腸 |
| 潰瘍、壞死、穿孔 | 潰瘍、壞死 | 潰瘍、穿孔 | 潰瘍 |
| 有 | 有 | 有 | 有 |
| NA | 死亡 | 死亡 | 45 天後出院 |



圖二：Calcium polystyrene sulfonate (Kalimate®) 晶體 (H&E 染色)

From Chan RH, Lin WH. Calcium polystyrene sulfonate-related colonic necrosis. *N Engl J Med* 2023;388(2):164. Copyright © (2023) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission.

件住院或死亡的風險顯著的較未使用的病人高 (Adjusted HR = 1.25, 1.05-1.49)。除此之外，該研究亦進一步針對不同 Kayexalate® 使用劑量進行分析，結果發現使用短期高劑量 (15 g 一天 2 次到一天 4 次，最多使用 30 天) 的病人發生不良事件的風險較高，而使用中低劑量 (15 g 每周 3-7 次，最多使用 3 個月) 或長期低劑量 (15 g 每周 1-2 次，最多使用 8 個月) 的病人則無明顯相關性²²。

六、陽離子交換樹脂造成嚴重腸胃道不良反應之處置

當病人使用陽離子交換樹脂發生嚴重腹痛、嚴重便秘、腸阻塞、消化道出血、腸穿孔等嚴重下消化道不良反應時，首先應停止用藥並給予對應支持性療法。除此之外，下消化道出血的治療取決於病灶位置，手術止血前，應先以大腸鏡檢查確定出血來源，以降低手術相關併發症與死亡率²³。

正確用藥衛教亦能減少該嚴重不良反應發生之機會，首先對於腎臟功能不佳的病人，一定要確實做好預防高鉀飲食衛教，減少使用陽離子交換樹脂的機會。若病人需要使用，則應

提醒病人出現噁心、嘔吐、輕微便秘時，應留意相關症狀。選擇瀉劑做症狀緩解時，應避免選用含鎂離子之瀉劑，以避免代謝性鹼中毒的發生。若症狀仍未改善，應停藥並提前回診檢查。

過去研究結果顯示，以長期低劑量使用 Kalimate®，相較於短期高劑量使用，病人發生嚴重腸胃道不良反應的機會較低²²。因此，若病人為慢性高血鉀且未伴隨相關急症時，可考慮以長期低劑量給予。

除了 Kalimate® 與 Kayexalate® 之外，美國 FDA 亦於 2015 年核准新型含鈣陽離子交換聚合物 Patiromer (Veltassa®)，同樣具有顯著的降鉀效果，目前並無相關嚴重腸胃道不良反應的通報²⁴，期盼未來引進台灣可為高血鉀病人帶來更多的治療選擇。

結 論

陽離子交換樹脂晶體造成的嚴重腸胃道不良反應為相對罕見之藥物不良反應，病灶多集中於下消化道並以潰瘍、壞死甚至穿孔表現。當病人使用此類藥品時，醫護人員應留意相關腸胃道症狀，當病人出現疑似相關不良反應如腹痛、腸胃道出血、腹瀉時，應先排除其他病因的可能性，並從病理組織切片中確認是否有相關藥物晶體的殘留證據。使用此藥物之前，尤其是腎功能不佳的病人，需要有完整的飲食以及用藥的衛教，以避免發生此併發症。

參考文獻

1. Wu YH, Chou JW, Lai HC, Su GS, Cheng KS, Chen TW. Adverse gastrointestinal effects with Kayexalate or Kalimate: A comprehensive review. *Clin Exp Gastroenterol* 2021;14:1-18.
2. Chan RH, Lin WH. Calcium polystyrene sulfonate-related colonic necrosis. *N Engl J Med* 2023;388(2):164.
3. Kao CC, Tsai YC, Chiang WC, Mao TL, Kao TW. Ileum and colon perforation following peritoneal dialysis-related peritonitis and high-dose calcium polystyrene sulfonate. *J Formos Med Assoc* 2015;114(10):1008-10.
4. Su GS, Chen TW, Chou JW. A rare cause of abdominal pain with bloody stool. *Turk J Gastroenterol* 2020;31(1):73-4.
5. Wu YH, Chen TW, Chou JW. Kalimate-induced upper gastrointestinal bleeding in a 77-year-old woman. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(9):e104-5.

6. Piwchan S, Sripariwuth E, Sitthichaiyakul P. Calcium polystyrene sulfonate associated colonic mucosal injury-innocent bystander or pathogenic culprit?: A case report and literature review. *Ann Coloproctol* 2021;38(6):453-6.
7. Yung WT, Chan S. Recurrent intestinal necrosis due to polystyrene sulfonate use - a case report. *AJCRS* 2019;2(1):1-4.
8. Fiel DC, Santos I, Santos JE, et al. Cecum perforation associated with a calcium polystyrene sulfonate bezoar - a rare entity. *J Bras Nefrol* 2019;41(3):440-4.
9. Fung WW, Chi WK, Szeto CC, Li PK, Chow KM. Lessons of the month 3: Duodenal perforation after polystyrene sulfonate. *Clin Med (Lond)* 2020;20(1):107-9.
10. Ribeiro H, Pereira E, Banhudo A. Colonic necrosis induced by calcium polystyrene sulfonate. *GE Port J Gastroenterol* 2018;25(4):205-7.
11. Tongyoo A, Sriussadaporn E, Limpavitayaporn P, Mingmalairak C. Acute intestinal obstruction due to Kalimate, a potassium-lowering agent: a case report and literature review. *J Med Assoc Thai* 2013;96(12):1617-20.
12. Castillo-Cejas MD, de-Torres-Ramírez I, Alonso-Cotoner C. Colonic necrosis due to calcium polystyrene sulfonate (Kalimate) not suspended in sorbitol. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105(4):232-4.
13. Akagun T, Yazici H, Gulluoglu MG, Yegen G, Turkmen A. Colonic necrosis and perforation due to calcium polystyrene sulfonate in a uraemic patient: a case report. *NDT Plus* 2011;4(6):402-3.
14. Joo M, Bae WK, Kim NH, Han SR. Colonic mucosal necrosis following administration of calcium polystyrene sulfonate (Kalimate) in a uremic patient. *J Korean Med Sci* 2009;24(6):1207-11.
15. Goutorbe P, Moncriol A, Lacroix G, Bordes J, Meaudre E, Souraud JB. Intestinal necrosis associated with orally administered calcium polystyrene sulfonate without sorbitol. *Ann Pharmacother* 2011;45(2):e13.
16. Kim T, de Oliveira Silva Lautenschlager S, Ma Q, et al. Drug crystal-related gastrointestinal complications involve crystal-induced release of neutrophil and monocyte extracellular traps. *Cells* 2020;9(11):2481.
17. Panarelli NC. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract. *Semin Diagn Pathol* 2014;31(2):165-75.
18. Swanson BJ, Limketkai BN, Liu TC, et al. Sevelamer crystals in the gastrointestinal tract (GIT): a new entity associated with mucosal injury. *Am J Surg Pathol* 2013;37(11):1686-93.
19. Mulay SR, Anders HJ. Crystallopathies. *N Engl J Med* 2016;374(25):2465-76.
20. Watson MA, Baker TP, Nguyen A, et al. Association of prescription of oral sodium polystyrene sulfonate with sorbitol in an inpatient setting with colonic necrosis: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012;60(3):409-16.
21. Noel JA, Bota SE, Petrich W, et al. Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age. *JAMA Intern Med* 2019;179(8):1025-33.
22. Laureati P, Xu Y, Trevisan M, et al. Initiation of sodium polystyrene sulfonate and the risk of gastrointestinal adverse events in advanced chronic kidney disease: a nationwide study. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(9):1518-26.
23. Ail DA, Prakash A, Damle A, Karottue S, Paulose RR. SPS(Kayexalate)/CPS(K-Bind) crystals in the gastrointestinal tract-An experience from a tertiary center. *Indian J Pathol Microbiol* 2021;64(2):261-5.
24. Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, et al. Patiromer and sodium zirconium cyclosilicate in treatment of hyperkalemia: A systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2021;95:100635.

Cation Exchange Resin Induced Lower Gastrointestinal Injury: Literature Review

Tzu-Hao Shan^{1,2}, Yung-Hsin Tseng², Ching-Lan Cheng^{1,2},
Ming-Cheng Wang^{1,3}, Wei-Ren Lin³, Wei-Hung Lin³

*¹Institute of Clinical Pharmacy and Pharmaceutical Science,
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan;*

*²Department of Pharmacy, National Cheng Kung University Hospital,
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan;*

*³Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital,
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

Cation exchange resin is often used to treat hyperkalemia in patients with chronic kidney disease. Common side effects include nausea, loss of appetite, constipation, hypokalemia, etc. However, the use of this type of drug also carries a risk of rare but serious gastrointestinal side effects. This article discusses the pathogenesis, correlation and treatment of serious gastrointestinal adverse reactions associated with cation exchange resins through a literature review, in order to remind medical staff to pay attention to the clinical status of patients during treatment with cation exchange resins and to ensure the patient's medication safety.