

临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003226

利福昔明间断性及规律性给药预防肝性脑病及全因住院的对照研究

陈佳,肖潇,童锦,万晓强,郑紫丹,彭鹏

(重庆市第四人民医院/重庆大学附属中心医院消化内科,重庆 400010)

【摘要】目的:探究临床中间断性使用利福昔明预防肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)复发的效果是否不劣于规律给药,利福昔明治疗后是否可降低患者因HE及全因住院的次数。**方法:**该研究为单中心前瞻性病例对照研究,将纳入的HE患者根据给药方案不同分为2组:间断给药组(利福昔明400 mg tid,每周连续给药2 d)30例,其中最短给药时间4周,18例疗程3个月;规律给药组(利福昔明400 mg tid,每天服用)25例,其中24例疗程3个月。比较2组患者在不同给药时间及给药前后因HE及全因住院的差异。**结果:**间断给药组与规律给药组相比,服药4周因HE及全因住院的概率差异均无统计学意义($P>0.05$),服药3个月因HE及全因住院的次数差异均无统计学意义($P>0.05$)。利福昔明给药后3个月与给药前3个月相比,因HE住院的平均住院次数减少[(0.52 ± 0.86)次 vs. (1.12 ± 1.04)次, $P=0.000$]、全因住院的平均住院次数减少[(0.90 ± 0.98)次 vs. (1.60 ± 1.08)次, $P=0.000$]。亚组分析发现,间断给药组及规律给药组在给药后3个月与给药前3个月相比较,因HE及全因住院的次数均减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。规律给药组患者大便含真菌的比例更高(4/7 vs. 1/10),但差异无统计学意义($P=0.101$)。**结论:**间断使用利福昔明预防HE不劣于规律给药。间断或规律使用利福昔明,给药后均可减少患者因HE及全因住院的次数。临床中长期用药需警惕真菌感染风险。

【关键词】肝性脑病;利福昔明;间断性治疗;规律性治疗;预防

【中图分类号】R575

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-10-20

A controlled study of intermittent and regular administration of rifaximin for the prevention of hepatic encephalopathy and all-cause hospitalisation

Chen Jia, Xiao Xiao, Tong Jin, Wan Xiaoqiang, Zheng Zidan, Peng Peng

(Department of Gastroenterology, Chongqing Fourth People's Hospital/Chongqing University Central Hospital)

【Abstract】**Objective:** To compare whether intermittent use of rifaximin in clinical practice is no less effective than regular dosing in preventing recurrence of hepatic encephalopathy (HE) and whether rifaximin treatment before and after reduces the number of patients hospitalized for HE and all-cause illness. **Methods:** The study was a single-center prospective case-control study in which enrolled HE patients were divided into 2 groups according to different dosing regimens, with a minimum duration of 4 weeks, including intermittent dosing group (rifaximin 400 mg tid, 2 days a week), with 30 patients, 18 of whom were treated for 3 months; regular dosing group (rifaximin 400 mg tid, daily), with 25 patients, 24 of whom were treated for 3 months. The differences in HE and all-cause hospitalization between the two groups were compared at different dosing times and before and after dosing. **Results:** There was no statistically significant difference in the probability of hospitalization for HE and all-cause hospitalization in the intermittent dosing group compared to the regular dosing group at 4 weeks of dosing ($P>0.05$), and there was either no statistically significant difference in the number of hospitalizations for HE and all-cause hospitalization at 3 months of dosing ($P>0.05$). The mean times of hospitalizations for HE [(0.52 ± 0.86) vs. (1.12 ± 1.04), $P=0.000$] and all-cause hospitalizations [(0.90 ± 0.98) vs. (1.60 ± 1.08), $P=0.000$] were reduced in the 3 months following rifaximin administration compared to the 3 months prior to administration. Subgroup analysis revealed a statistically significant difference in the number of hospitalizations for he and all-cause hospitalizations in both the intermittent and regular dosing groups at 3 months after dosing compared to 3 months before dosing ($P<0.05$). Patients in the regular dosing group had a higher proportion of stools containing fungi (4/7 vs. 1/10), but the difference was not statistically significant ($P=0.101$). **Conclusion:** Intermittent use of rifaximin for the prevention of HE is non-inferior to regular use. Both intermittent and regular use of rifaximin can reduce the number of patients hospitalized for HE and all-cause hospitalization after dosing. Long-term use in the clinic requires caution about the risk of fungal infection.

作者介绍:陈佳,Email:554519898@qq.com,

研究方向:消化系统疾病的诊断及治疗。

通信作者:彭鹏,Email:284490744@qq.com。

基金项目:重庆市科卫联合医学科研面上资助项目(编号:

2021MSXM031);重庆市自然科学基金资助项目(编号:cstc2019jcyj-msxmX0752)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230602.1410.010.html>

(2023-06-04)

【Key words】hepatic encephalopathy; rifaximin; intermittent treatment; regular treatment; prevention

肝性脑病(hepatice encephalopathy, HE)是由急、慢性肝功能严重障碍或各种门静脉-体循环分流异常所致,以代谢紊乱为基础、轻重程度不同的神经精神异常综合征^[1],是终末期肝病患者主要死因之一。HE 易复发,有研究显示,40% 的患者在 1 年内复发^[2],给患者个人及国家造成较大的经济负担。目前对 HE 的治疗包括去除诱因以及以降氨治疗为主的药物治疗,如乳果糖、门冬氨酸鸟氨酸、利福昔明等。

利福昔明在治疗和预防 HE 方面可与乳果糖媲美。其不良反应低,且基础实验和临床证据表明它可以通过调节肠道微生物群和影响肠-肝轴进而对肝硬化进程产生有益影响^[3]。利福昔明被美国 FDA 批准用于治疗、维持 HE 的长期缓解及预防复发。

虽然利福昔明在预防 HE 复发上显示出良好优势,副作用少,但目前国内外指南均未对利福昔明疗程做具体推荐。利福昔明价格相对高昂,故限制了其在我国的使用。间断给药可减少用量,降低药物费用。既往 HE 患者周期性或间断性使用利福昔明的文章仅检索到 1 篇^[4],其目的是比较乳果糖加或不加利福昔明对 HE 改善的差异:实验组及对照组均为间断性给药,未比较规律给药与间断给药在预防 HE 发作上的差别。为弥补该空白,本研究比较了间断给药与规律给药在预防 HE 复发方面的差异,探讨临幊上间断给药是否可行,以期为临幊医生及患者提供新的治疗选择。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月于重庆市第四人民医院就诊的肝硬化 HE 患者为研究对象,前瞻性纳入病例。纳入标准:①年龄≥18 岁,男女不限;②根据肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018 年)推荐的诊断标准,既往明确诊断为肝硬化相关的 HE 患者。排除标准:①18 岁以下的患者;②任何类型的痴呆或有神经精神疾病的表现;③对利福昔明、利福霉素或任何辅料过敏;④入组时 West Haven 分级>2 级;⑤怀孕和哺乳期妇女。

采用随机数字表,根据单双数将纳入的患者使用利福昔明的方案分为 2 组:间断给药组,利福昔明 400 mg tid,每周连续用药 2 d;规律给药组,利福昔明 400 mg tid,每天服用。疗程最短 4 周。

使用药品均为利福昔明(昔服申,0.2 g 片,生产企业:ALFASIGMA S.p.A.)。研究最后共纳入 55 例,其中间断给药组 30 例,18 例疗程 3 个月;规律给药组 25 例,其中 24 例疗程 3 个月。观察时间截至 2022 年 9 月 10 日。

该研究经重庆市第四人民医院医学伦理委员会审批,批件号:2022 年伦审第(8)号,受试者均签署知情同意书。

1.2 资料收集

收集患者性别、年龄、病因、诊断肝硬化的时间、发生 HE 的时间、次数、是否预防性使用利福昔明或门冬氨酸鸟氨酸、既往史、并发症等一般资料,实验室指标收集入组前的白蛋白(albumin, ALB)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、肌酐(creatinine, Cr)、腹部彩超或 CT 等,并计算 Child 评分,合并用药情况。

1.3 观察指标

通过电话随访及电子病历统计给药后 1 个月、3 个月内因 HE 及全因住院的次数,给药前 3 个月因 HE 及全因住院的次数。

1.4 统计学处理

所有采集的数据均使用 SPSS 26.0 软件进行处理。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用 t 检验,配对资料间比较采用配对 t 检验,2 组以上比较使用方差分析;等级资料使用非参数检验;分类变量组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般情况

纳入研究的病例共 55 例。其中间断给药组 30 例,男女比为 2.75:1,平均年龄(61.33 ± 10.25)岁,Child-pugh 评分为(9.13 ± 1.61)分,有 2 次及以上 HE 发作病史患者 13 例(43.3%);规律给药组 25 例,男女比为 5.25:1,平均年龄(56.92 ± 12.13)岁,Child-pugh 评分为(8.28 ± 2.19)分,有 2 次及以上 HE 发作病史患者 14 例(56.0%)。

2 组在性别、年龄、肝硬化原因、Child-pugh 评分、Child-pugh 分级、TBil、ALB、INR、Cr、发生 HE 的次数、既往预防性使用乳果糖、预防性使用门冬氨酸鸟氨酸方面差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 间断给药组与规律给药组服药 4 周因 HE 及全因住院率比较

在服用利福昔明 4 周期间,间断给药组因 HE 复发住院治疗的患者有 6 例(20%),全因住院的患者共 9 例(30%);规律给药组因 HE 复发住院治疗的患者有 8 例(32%),全因住院的患者共 9 例(36%)。比较发现 2 组患者给药 4 周内因 HE 及全因住院的概率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 间断给药组与规律给药组服药 3 个月因 HE 及全因住院次数比较

纳入研究的 55 例患者,有 42 例服药 3 个月,其中间断给药组 18 例,规律给药组 24 例。服药 3 个月期间,间断给药组因 HE 住院的平均住院次数为(0.50 ± 0.86)次,全因住院次数为(1.17 ± 1.10)次;规律给药组因 HE 住院的平均住院次数为(0.54 ± 0.88)次,全因住院次数为(0.71 ± 0.86)次。比较发现 2 组患者给药 3 个月内因 HE 及全因住院的次数差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 间断给药组与规律给药组患者基线分析($n; \bar{x} \pm s$)

项目	间断给药组($n=30$)	规律给药组($n=25$)	$\chi^2/u/Z$ 值	P 值
性别(男/女)	22/8	21/4	0.910	0.340
年龄	61.33 ± 10.25	56.92 ± 12.13	1.463	0.149
肝硬化原因				
病毒性肝炎(乙肝、丙肝)	17	18		
酒精	9	3	2.577	0.331
其他	4	4		
Child-pugh 评分	9.13 ± 1.61	8.28 ± 2.19	1.662	0.102
Child-pugh 分级				
A 级	0	0		
B 级	18	20	-1.584	0.113
C 级	12	5		
总胆红素/(μmol/L)	48.28 ± 62.81	36.87 ± 26.36	0.847	0.401
白蛋白/(g/L)	30.91 ± 4.45	32.29 ± 4.03	-1.193	0.238
INR	1.47 ± 0.27	1.62 ± 0.39	-1.660	0.103
肌酐/(μmol/L)	76.62 ± 33.23	84.95 ± 34.29	-0.912	0.366
发生肝性脑病次数			0.875	0.349
1 次	17	11		
2 次及以上	13	14		
既往预防性使用乳果糖			0.010	0.921
否	16	13		
是	14	12		
既往预防性使用门冬氨酸鸟氨酸			0.197	0.657
否	15	11		
是	15	14		
合并疾病			0.742	0.389
无	17	17		
有	13	8		

表 2 间断给药组与规律给药组服药 4 周因肝性脑病及全因住院率比较(n)

项目	间断给药组($n=30$)	规律给药组($n=25$)	χ^2 值	P 值
4周是否因肝性脑病住院			1.035	0.309
否	24	17		
是	6	8		
4周内是否住院			0.223	0.637
否	21	16		
是	9	9		

表 3 间断给药组与规律给药组服药 3 个月因肝性脑病及全因住院次数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	间断给药组($n=18$)	规律给药组($n=24$)	t 值	P 值
3 个月因肝性脑病住院次数/次	0.50 ± 0.86	0.54 ± 0.88	0.153	0.879
3 个月全因住院次数/次	1.17 ± 1.10	0.71 ± 0.86	1.519	0.137

2.4 给药前后 3 个月因 HE 及全因住院次数的比较

服药 3 个月的 42 例患者, 给药后 3 个月与给药前 3 个月相比, 因 HE 住院的平均住院次数减少 [(0.52 ± 0.86) 次 vs. (1.12 ± 1.04) 次, $P=0.000$]; 全因住院的平均住院次数减少 [(0.90 ± 0.98) 次 vs. (1.60 ± 1.08) 次, $P=0.000$], 见表 4。

亚组分析发现, 间断给药组服药 3 个月的 18 例患者, 给药后 3 个月与给药前 3 个月相比, 因 HE 住院的平均住院次数减少 [(0.50 ± 0.86) 次 vs. (1.06 ± 0.80) 次, $P=0.000$]; 全因住院的平均住院次数减少 [(1.17 ± 1.10) 次 vs. (1.56 ± 1.10) 次, $P=0.049$], 见表 5。

表4 患者用药前后3个月因肝性脑病及全因住院次数比较

项目	疗程3个月 患者(n=42)	t值	P值
用药后3个月因肝性脑病住院次数/次	0.52 ± 0.86	-5.252	0.000
用药前3个月因肝性脑病住院次数/次	1.12 ± 1.04		
用药后3个月全因住院次数/次	0.90 ± 0.98	-5.148	0.000
用药前3个月全因住院次数/次	1.60 ± 1.08		

规律给药组持续服药3个月的24例患者,给药后3个月与给药前3个月相比,因HE住院的平均住院次数减少[(0.54 ± 0.88)次 vs. (1.17 ± 1.20)次, $P=0.000$];全因住院的平均住院次数减少[(0.71 ± 0.86)次 vs. (1.63 ± 1.10)次, $P=0.000$],见表6。

2.5 真菌相关问题

55例患者中,给药前后均有大便常规或涂片的患者共17例,其中间断给药组10例,规律给药组7例,在给药1~3个月中间断给药组有1例(10%)大便中含真菌,而规律给药组4例(57.1%)。通过卡方检验,使用Fisher确切概率法分析可知,差异无明确统计学意义($P=0.101$),如图1所示。回顾上述阳性患者病历,均有反复使用抗生素病史。

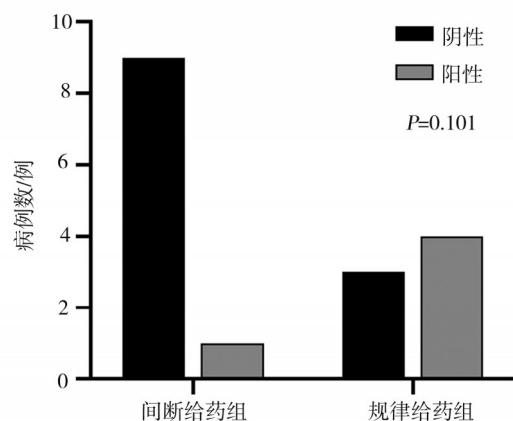


图1 间断给药组与规律给药组用药1~3个月后大便含真菌比较

表5 间断给药组用药前后3个月内因肝性脑病及全因住院次数比较

项目	间断给药组(n=18)	t值	P值
用药后3个月因肝性脑病住院次数/次	0.50 ± 0.86	-4.610	0.000
用药前3个月因肝性脑病住院次数/次	1.06 ± 0.80		
用药后3个月全因住院次数/次	1.17 ± 1.10	-2.122	0.049
用药前3个月全因住院次数/次	1.56 ± 1.10		

表6 规律给药组用药前后3个月因肝性脑病及全因住院次数比较

项目	规律给药组(n=24)	t值	P值
用药后3个月因肝性脑病住院次数/次	0.54 ± 0.88	-3.498	0.002
用药前3个月因肝性脑病住院次数/次	1.17 ± 1.20		
用药后3个月全因住院次数/次	0.71 ± 0.86	-5.100	0.000
用药前3个月全因住院次数/次	1.63 ± 1.10		

3 讨 论

利福昔明是利福霉素的半合成衍生物,口服给药后几乎不被吸收(吸收率<1%)。利福昔明在肠道内有极高浓度,极少分布在其他器官中。其抗菌谱广,对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、需氧菌和厌氧菌均具有体外抗菌活性,被广泛用于旅行者腹泻、HE、小肠细菌过度生长、憩室病等治疗。利福昔明可通过多种不同机制发挥其活性,如①在小肠和结肠中抑制细菌生长;②增强对细菌感染的抵抗力;③对肠道益生菌的调节作用,包括促进乳杆菌和双歧杆菌的生长;④对细菌代谢的调节,包括饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸的增加和碳水化合物代谢终产物的增加;⑤抗炎活性,利福昔明通过激活人孕烷X受体增强肠上皮层稳态,抑制核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)依赖性炎症途径,包括抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-8 (interleukin 8, IL-8) 和白细胞介素-10 (interleukin 10, IL-10) 分泌^[3]。

利福昔明在治疗和预防HE方面显示出良好优势,但因价格高昂,限制了其在临床上的使用。为降低药物治疗成本,本研究比较了间断性及规律性使用利福昔明在预防HE复发上是否存在差别,结果提示在临床中间断使用利福昔明预防HE不劣于规律性使用利福昔明。

虽然既往无利福昔明预防HE的类似临床研究,但周期性或间断性使用利福昔明治疗憩室病有先例可循^[5-6]。意大利胃肠病学会也推荐利福昔明周期性给药用于症状性单纯憩室病的治疗^[7]。

除临床研究提示可周期性使用利福昔明外,基础研究也提供了利福昔明间断给药的理论基础。Jiang ZD 等^[8]的研究提示 39 名旅行者腹泻患者使用利福昔明 800 mg/d 治疗 3 d 后,检测粪便中利福昔明浓度,治疗后第 1 天的平均药物浓度为 7 961 μg/g,第 2 天为 7 425 μg/g,第 3 天为 4 405 μg/g,第 4 天为 2 891 μg/g,第 5 天为 3 266 μg/g,第 6 天为 154 μg/g,治疗后 6 d 内,大多数导致旅行者腹泻的病原体药物浓度仍高于最小抑菌浓度。也有研究提示,对健康志愿者使用利福昔明 800 mg/d × 5 d,药物对粪便微生物群的抑制时间为治疗后的前 2 周,而后粪便微生物群逐渐恢复^[7]。上述临床及基础试验在一定程度上支持本研究结果。

本研究还比较了使用利福昔明前后,患者因 HE 及全因住院次数的差异,结果显示给药后 3 个月因 HE 及全因住院次数均较给药前 3 个月减少,差异有统计学意义。且亚组分析,不论间断给药组或规律给药组均得到类似结论。既往有比较规律使用利福昔明前后因 HE 及全因住院率的文献。如 Hudson M 等^[9]在英国进行的 1 项包含 13 个中心的 IMPRESS 研究提示,使用利福昔明后 6 个月与使用前 6 个月相比,减少了患者的住院次数(肝病相关 1.3 次 vs. 0.5 次, $P < 0.001$; 全因 1.9 次 vs. 0.9 次, $P < 0.001$)、住院时间(肝病相关 17.8 d vs. 6.8 d, $P < 0.001$; 全因 25.4 d vs. 10.6 d, $P < 0.001$)、急诊就诊率及 30 d 内再入院率,且对利福昔明具有良好的耐受性。Oey RC 等^[10]评估了利福昔明-α 治疗前后 6 个月的医院资源使用,研究表明在利福昔明治疗后的 6 个月与之前 6 个月相比,HE 相关的住院次数减少(0.86 次 vs. 0.41 次, $P < 0.001$),平均住院时间减少(8.85 d vs. 3.79 d; $P < 0.001$)。研究者 Hiramine Y 等^[11]及 Volk ML 等^[12]也得到了类似的结论。上述结果均与本研究结果类似。

同时,还有较多文章对比了加或不加利福昔明对 HE 复发及住院率影响的研究,大部分提示加用利福昔明后可减少 HE 发作次数,减少因肝性脑病住院的概率^[13-15]。也有研究者认为,利福昔明对预防复发性 HE 患者发作有效,而对持续性 HE 患者无效^[16]。

正因为使用利福昔明可减少患者因 HE 住院及全因住院率,故有多位学者在多个地区(包括美国^[12,17]、英国^[18]、荷兰^[19]等)研究了 HE 使用利福昔明的成本效益,均提示虽使用利福昔明增加了药物成

本,但因减少了住院次数、时间等原因,最终降低了患者及医保系统整体的成本。Neff G 等^[20]对显性 HE 使用利福昔明的经济负担进行了系统性的文献复习,经分析提示除了包括减少显性 HE 的复发、再入院等临床获益外,利福昔明较单用乳果糖拥有更好的经济学指标,利福昔明可以降低 HE 相关的医疗成本。本文因条件所限未能计算间断使用利福昔明预防 HE 的成本效益,但根据既往研究结果及本研究提示间断使用利福昔明仍可降低 HE 住院次数及全因住院次数,推测其可降低患者及医保系统整体的成本。

虽利福昔明有上述优势,但其作为广谱抗生素,长期使用仍需关注其耐药、对肠道菌群的影响、继发感染等方面的问题。IMPRESS 研究报道了利福昔明的不良反应,在接受观察的 207 例患者中(利福昔明治疗 6 个月),4.3% 的患者有不良事件记录,最常见的是艰难梭菌感染($n=4$)和皮疹($n=2$),但经治疗均好转,所有患者继续完成了利福昔明治疗^[9]。Kawaguchi T 等^[21]报道了利福昔明对肠道菌群的影响,通过细菌培养的方式评估了使用利福昔明前后 2 周肠道菌群的改变,结果提示治疗前后的细菌总数没有明显差异。Kaji K 等^[22]、Schulz C 等^[23]得到类似结果。Yu X 等^[24]前瞻性研究评估了利福昔明给药 12 周对肝硬化患者肠道微生物群和耐药性的影响。在第 1 次利福昔明给药前 1 天和研究第 1、2、4、6、8、10、12 周进行粪便取样。入选 30 名复发性 HE 缓解的肝硬化患者,接受利福昔明(400 mg, 3 次/d, 共 12 周)治疗。动态观察显示,肠道微生物群多样性、组成和抗性基因、质粒、插入序列的数量在这一期间没有显著变化($P > 0.05$),没有出现新的抗药性基因。现有研究仅提示长期使用利福昔明可能有艰难梭菌感染风险,本研究发现规律给药组患者大便含真菌的比例更高,但统计分析发现无明确统计学意义($P=0.101$),不排除与病例数太少有关。因为肝硬化失代偿患者有整体黏膜免疫损伤^[25]、机体免疫功能低下等情况,属于真菌感染的高危人群,临床研究报告肝衰竭合并真菌感染发生率为 2%~15%^[26],且预后不佳,故在临床中需注意长期使用广谱抗生素继发二重感染的问题,警惕真菌感染风险。

综上所述,本研究提示间断性使用利福昔明预防 HE 不劣于规律性用药,且给药后可减少因 HE 及全因住院的次数,且间断性给药药物费用更低,推

测其可降低患者及医保系统整体成本,故间断使用利福昔明在临幊上是可行的。但因本研究为单中心病例对照研究,给药时间最长3个月,样本量相对较小,故后续仍需多中心大样本随机对照试验验证,同时需进一步研究间断性使用利福昔明治疗的最佳剂量及方案等问题,以取得最佳的成本效益。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(10): 721-736.
 - Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and management of hepatic encephalopathy in cirrhosis[J]. Chin J Hepatol, 2018, 26(10): 721-736.
 - [2] Saab S. Evaluation of the impact of rehospitalization in the management of hepatic encephalopathy[J]. Int J Gen Med, 2015, 8:165-173.
 - [3] Caraceni P, Vargas V, Solà, et al. The use of rifaximin in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2021, 74(3): 1660-1673.
 - [4] Loguercio C, Federico A, de Girolamo V, et al. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2003, 49(1):53-62.
 - [5] Moniuszko A, Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: a real-life study[J]. Prz Gastroenterol, 2017, 12(2): 145-151.
 - [6] Pietrzak AM, Dziki A, Banasiewicz T, et al. Cyclic rifaximin therapy effectively prevents the recurrence of symptoms after exacerbation of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a retrospective study[J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(1):69-78.
 - [7] Cuomo R, Barbara G, Annibale B. Rifaximin and diverticular disease: position paper of the Italian society of gastroenterology (SIGE)[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(6):595-603.
 - [8] Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, et al. *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(8):2205-2206.
 - [9] Hudson M, Radwan A, di Maggio P, et al. The impact of rifaximin- α on the hospital resource use associated with the management of patients with hepatic encephalopathy: a retrospective observational study (IMPRESS)[J]. Frontline Gastroenterol, 2017, 8(4):243-251.
 - [10] Oey RC, Buck LEM, Erler NS, et al. The efficacy and safety of rifaximin- α : a 2-year observational study of overt hepatic encephalopathy [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2019, 12:1756284819858256.
 - [11] Hiramine Y, Uto H, Mawatari S, et al. Efficacy of rifaximin, a poorly absorbed rifamycin antimicrobial agent, for hepatic encephalopathy in Japanese patients[J]. Hepatol Res, 2021, 51(4):445-460.
 - [12] Volk ML, Burne R, Guérin A, et al. Hospitalizations and health-care costs associated with rifaximin versus lactulose treatment among commercially insured patients with hepatic encephalopathy in the United States[J]. J Med Econ, 2021, 24(1):202-211.
 - [13] Abdel Moneim M, Abdelaziz DH, Ibrahim Nagy Y, et al. Rifaximin microbial resistance and its efficacy and safety as a secondary pro-
 - phylaxis of hepatic encephalopathy in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(11):e14807.
 - [14] Chang C, Huang CH, Tseng HJ, et al. Real-world experience of the one-year efficacy of rifaximin add-on to lactulose is superior to lactulose alone in patients with cirrhosis complicated with recurrent hepatic encephalopathy in Taiwan [J]. J Pers Med, 2021, 11(6):478.
 - [15] Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2019, 31(4):434-450.
 - [16] Chautant F, Guillaume M, Robic MA, et al. Lessons from “real life experience” of rifaximin use in the management of recurrent hepatic encephalopathy[J]. World J Hepatol, 2020, 12(1):10-20.
 - [17] Jesudian AB, Ahmad M, Bozkaya D, et al. Cost-effectiveness of rifaximin treatment in patients with hepatic encephalopathy[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2020, 26(6):750-757.
 - [18] Berni E, Murphy D, Whitehouse J, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of rifaximin- α for the management of patients with hepatic encephalopathy in the United Kingdom[J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(11):2001-2008.
 - [19] de Jong LA, van Schoonhoven AV, Hofstra HS, et al. Budget impact of optimizing rifaximin- α use for the prevention of recurrent hepatic encephalopathy in The Netherlands[J]. J Med Econ, 2021, 24(1): 1149-1163.
 - [20] Neff G, Zachry W III. Systematic review of the economic burden of overt hepatic encephalopathy and pharmacoeconomic impact of rifaximin[J]. Pharmacoeconomics, 2018, 36(7):809-822.
 - [21] Kawaguchi T, Suzuki F, Imamura M, et al. Rifaximin-altered gut microbiota components associated with liver/neuropsychological functions in patients with hepatic encephalopathy: an exploratory data analysis of phase II/III clinical trials[J]. Hepatol Res, 2019, 49(4):404-418.
 - [22] Kaji K, Takaya H, Saikawa S, et al. Rifaximin ameliorates hepatic encephalopathy and endotoxemia without affecting the gut microbiome diversity[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(47):8355-8366.
 - [23] Schulz C, Schütte K, Vilchez-Vargas R, et al. Long-term effect of rifaximin with and without lactulose on the active bacterial assemblages in the proximal small bowel and faeces in patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. Dig Dis, 2019, 37(2):161-169.
 - [24] Yu X, Jin Y, Zhou WX, et al. Rifaximin modulates the gut microbiota to prevent hepatic encephalopathy in liver cirrhosis without impacting the resistome[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:761192.
 - [25] Bajaj JS, Khoruts A. Microbiota changes and intestinal microbiota transplantation in liver diseases and cirrhosis[J]. J Hepatol, 2020, 72(5):1003-1027.
 - [26] 中国研究型医院学会肝病专业委员会重症肝病学组,中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 重症肝病合并侵袭性真菌感染诊治专家共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(2):159-168.
- Severe Liver Disease Group, the Professional Committee for Hepatology, Chinese Research Hospital Association, Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of invasive fungal infection in patients with severe liver disease[J]. Chin J Hepatol, 2022, 30(2):159-168.

(责任编辑:周一青)