

利福昔明预防和治疗肝性脑病的研究进展

叶江锋, 琚坚

□背景资料

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的发病机制尚不明确, 其中氨中毒学说占主要地位, 因此, 减少和降低氨的产生和吸收一直是治疗的关键。本文旨在讨论利福昔明作为口服抗生素预防和治疗HE疗效的分析。

叶江锋, 琚坚, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

叶江锋, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由叶江锋完成; 琚坚负责修改与审校。
通讯作者: 琚坚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道374号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。jujianyn@163.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2014-12-16 修回日期: 2015-01-06

接受日期: 2015-01-12 在线出版日期: 2015-03-08

Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy

Jiang-Feng Ye, Jian Ju

Jiang-Feng Ye, Jian Ju, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Professor, Chief Physician, Department of VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 374 Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2014-12-16 Revised: 2015-01-06

Accepted: 2015-01-12 Published online: 2015-03-08

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a serious neuropsychiatric syndrome of the central nervous system caused by liver failure or portosystemic shunt, seriously affecting patients' physical and mental well being. Although the pathogenesis of HE is still unclear at present, ammonia poisoning is believed to play a dominant role. Thus, reduction of ammonia is an important treatment for HE. This paper discusses the role of rifaximin in the prevention and treatment of HE.

□同行评议者

郑素军, 副教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中心

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic encephalopathy; Rifaximin; Prevention; Treatment

Ye JF, Ju J. Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(7): 1090-1096 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1090.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1090>

摘要

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是肝脏功能衰竭或门体分流引起的严重中枢神经系统神经精神综合症, 严重影响着人们的身心健康。其发病机制目前尚不明确, 但是氨中毒学说占主要地位, 那么围绕着降氨的治疗是治疗HE的重要方法之一。本文旨在讨论利福昔明预防和治疗HE疗效的进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝性脑病; 利福昔明; 预防; 治疗

核心提示: 本文较为系统地结合国内外最新进展, 综述了利福昔明预防和治疗肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的应用, 比较了其优缺点。目前利福昔明作为口服抗生素治疗HE的疗效尚无统一的意见, 绝大多数研究显示利福昔明有效, 但也有少部分提示无效, 说明可以在以后的治疗过程中进一步探讨其疗效。

叶江锋, 琚坚. 利福昔明预防和治疗肝性脑病的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(7): 1090-1096 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1090.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i7.1090>

0 引言

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)主要的临床表现可以从注意力下降、人格改变、行为失常、扑翼样震颤到出现意识障碍、昏迷和死亡, 最常见于终末期肝硬化. HE是肝硬化第2个最常见的主要并发症, 而且显著影响患者的生活质量^[1]. 肝硬化和腹水患者中有15%的在1年内发展成为HE, 一旦HE形成1年内的死亡率超过60%^[2]. HE危害性极大, 在美国报道的由于HE引起的住院死亡率在15%左右^[3]. 如果肝脏功能衰竭和门体分流得以纠正, 则HE常可以逆转, 但是容易反复发作^[4].

HE的发病机制迄今为止尚不清楚. 目前认为HE不是单一学说基础上发生的, 而是多种因素共同作用的结果. 主要涉及3个环节: 肝功能损伤和/或门体侧支分流的病理生理基础存在; 循环毒素与炎症介质的产生; 突破血-脑屏障的循环毒素和炎症介质在不同水平对脑功能的损害. 围绕氨代谢紊乱提出的氨中毒学说在HE的发病机制中仍占最主要的地位, 因此治疗HE在及早识别并纠正或去除诱因的基础上, 减少肠道氨的生成和吸收在治疗中就显得尤为重要.

基于现有的证据, 非吸收性双糖(乳果糖和乳糖)应作为一线药物治疗临床显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)和轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)^[5]. 然而近期发表的一项系统综述提示乳果糖或乳梨醇虽然能有效地改善HE症状, 但是对生存率并无明显改善, 与抗生素相比, 口服不吸收双糖并不优于抗生素, 这使口服不吸收双糖的防治价值受到了一定的质疑; 其次是口服肠道不宜吸收的抗生素, 常用的有新霉素、甲硝唑、万古霉素等, 但是长期使用这类抗生素存在潜在的毒性和导致耐药株产生的风险, 故这些药物多作为对口服不吸收的双糖不能耐受或有抵抗患者的替代治疗, 不作为首选, 更不主张长期应用^[4].

因此, 近年来, 另外一种肠道选择性的口服抗菌素利福昔明(rifaximin)的应用受到了广泛关注, 在2005年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准利福昔明用于HE的治疗. 利福昔明的作用机制: 利福昔明是从利福霉素钠得到的非氨基糖苷类半合成抗菌药, 他通过与细菌DNA-依赖RNA

聚合酶的 β -亚单位不可逆地结合而抑制细菌RNA的合成, 最终抑制细菌蛋白质的合成^[6]. 肠道菌群参与了许多器质性和功能性胃肠道疾病, 这表明利福昔明可以应用在不同的疾病, 如感染性腹泻、HE、小肠细菌过度生长(small intestine bacterial overgrowth, SIBO)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)和结肠憩室病(colonic diverticular disease, DD)^[7]. Odena等^[8]在2012年进行的一项动物试验中研究发现利福昔明通过减少肠道细菌的过度生长, 使血氨和脑氨正常, 从而改善脑水肿和HE的变化.

近年来, 国内外进行了一系列关于利福昔明治疗HE的试验, 但是试验结果却不相同. 从试验的结果来分析, 大部分试验结果都显示利福昔明对HE的预防和治疗是有效的, 且不良事件的发生率较低.

1 利福昔明预防和治疗HE疗效的研究

1.1 利福昔明治疗MHE Sidhu等^[9]在2011年对94例(49例给予利福昔明1200 mg/d, 45例给予安慰剂)患者研究后发现相对于安慰剂组, 利福昔明组有更多的患者MHE明显好转[75.5%(37/49) vs 20.0%(9/45), $P < 0.0001$]; 利福昔明组也显示异常神经心理学测试(neuropsychological test, NP测试)的平均次数显著减少; 同时Bajaj等^[10]也于2011年对42例患者进行随机对照试验, 8 wk的研究期间, 利福昔明组在模拟驾驶时明显比安慰剂组减少驾驶错误总数(76% vs 31%; $P = 0.013$)、超速(81% vs 33%; $P = 0.005$)和非法转弯(62% vs 19%; $P = 0.01$); 利福昔明组91%的患者与安慰剂组61%的患者相比, 提高了其认知的表现($P = 0.01$); 后Bajaj等^[11]又于2013年对20例患者进行研究后也发现利福昔明改善了MHE患者的认知能力. 此外, 另一项关于MHE随机对照试验还显示: 使用利福昔明、L-鸟氨酸-L-门冬氨酸、益生菌分别与安慰剂组相比, 肝硬化患者临界视觉闪烁频率分数(critical flicker-fusion frequency, CFF)和治疗后心理测试均改善($P < 0.05$)^[12]. MHE患者虽然看似正常, 但操作能力和应急反应能力减低, 从事高空作业或驾驶时非常容易发生意外, 由此可见对于MHE的诊断和早期治疗显得十分关键, 上述研究表明利福昔明对MHE患者的注意力、行为能力、神经运动功能和心理智能测试等有

研发前沿
对于降低和减少氨的生成和吸收, 不吸收双糖和口服抗生素是研究的重点和热点.

□ 相关报道

Bass等的研究相对于其他研究来说, 样本量较大, 同时采取了随机、双盲、安慰剂的对照试验, 具有较大的临床意义。

良好的改善作用, 因此可以减少MHE患者发生意外的风险。

1.2 利福昔明和乳果糖治疗HE同样有效 Paik等^[13]2005年对54例韩国慢性肝病和HE患者进行的一项前瞻性研究发现, 利福昔明和乳果糖在治疗韩国患者时被证明同样有效; Eltawil等^[14]和Jiang等^[15]发表的两个Meta分析比较了口服非吸收性双糖与利福昔明在HE治疗的结果表明: 乳果糖和利福昔明都同样有效, 利福昔明有更好耐受性, 与Wu等^[16]的研究结果—利福昔明与不可吸收的二糖至少是一样有效的[根据统计数据, 利福昔明的疗效等同于不可吸收的双糖(RR = 1.06, 95%CI: 0.94-1.19; $P = 0.34$)]基本类似, 同时安全性更好。利福昔明和乳果糖作为目前有效治疗HE的药物, 其主要机制都在于减少肠道氨的形成, 减少血氨和脑氨, 从而缓解HE的症状。

1.3 利福昔明联合乳果糖治疗降低HE的发作的风险 Bass等^[17]在2010年对299例(包括美国、加拿大和俄罗斯)的慢性肝病反复发作HE的患者采取为期6 mo的随机、双盲、安慰剂的对照试验, 其中超过90%的患者同时给予乳果糖口服。试验对患者进行随机分组, 接受利福昔明治疗者140例(550 mg, 2次/d), 接受安慰剂者为159例, 试验结果表明: 利福昔联合乳果糖治疗显著降低HE发作的风险(RR = 0.42, 95%CI: 0.28-0.64; $P < 0.001$); HE发生后住院的患者在利福昔明组中为22.1%, 安慰剂组患者为45.9%; 同时, 2组发生不良反应的发生率也相似。而Patel等^[18]在2014年进行了一项多中心(四所医院)共计170例患者[最常见的病因是酒精性肝硬化90/170(53%)与25(28%)过度饮酒]的试验, 74%的患者联合乳果糖治疗, 23.5%的患者利福昔明单药治疗。英国多中心的经验是, 利福昔明有很好的耐受性和二级预防HE的有效治疗方法, 利福昔明显著减少3 mo治疗后的再住院率和英国全民健康服务体系(National Health Service System, NHS)关于HE的财力负担的影响, 而且还减少了整体肝脏疾病严重性提高的可能性, 其治疗的效果可能超过减少肠道氨的产生的疗效。利福昔明联合乳果糖治疗增强了降氨的效果, 对HE发作的风险有较强的预防作用, 但是不良反应并没有随着联合用药而明显增加。

1.4 利福昔明联合乳果糖治疗HE 高志明^[19]在2012年对62例肝硬化合并HE患者分为2组, 2组患者均给予乳果糖治疗(能口服者口服每次20 mL, 3次/d; 不能口服者保留灌肠, 每次60-120 mL, 1-2次/d), 治疗组在上述基础上给予利福昔明550 mg/次, 2次/d, 疗程10-15 d。结果显示: 治疗组丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清总胆红素(serum total bilirubin, TBIL)、血氨指标明显优于对照组($P < 0.05$), 神经精神、运动状态以及扑翼样症状也明显优于对照组($P < 0.05$); 治疗组总有效率为93%, 对照组为76%, 且两组不良反应差异无统计学意义。Sharma等^[20]对2013年印度120例[利福昔+乳果糖组63例, 其中40例(63.4%)是酒精性肝硬化; 乳果糖+安慰剂组57例, 其中32例(56.1%)是酒精性肝硬化]OHE患者的进行双盲随机对照试验研究, 研究表明: 利福昔明联合乳果糖组相对于乳果糖+安慰剂组更有效地治疗OHE(76% vs 50.8%, $P = 0.007$); 类似地, 利福昔明联合乳果糖的治疗后死亡率相对于乳果糖+安慰剂组显著下降(49.1% vs 23.8%, $P < 0.05$); 在利福昔明+乳果糖组的患者住院日短于乳果糖+安慰剂组(5.8 d ± 3.4 d vs 8.2 d ± 4.6 d, $P = 0.001$)。上述两项研究的结果显示: 联合利福昔明和乳果糖治疗HE效果良好, 且可以降低住院率和减少住院日与Mantry等^[21]的研究所提示的利福昔明联合乳果糖治疗显著降低HE风险和住院治疗持续时间基本一致。以往的研究表明利福昔明和乳果糖都可以单独作为HE的治疗药物, 但是通过上述研究发现联合用药可以增强疗效, 对HE无论在症状缓解还是在实验室检查方面都优于对照组。

1.5 利福昔明单独治疗与利福昔明联合乳果糖治疗HE的对比 Neff等^[22]对203例患者使用利福昔明治疗HE 1年的疗效进行研究, 其中给予149例患者单独利福昔明治疗(400-1600 mg), 给予54例患者利福昔明(600-1600 mg)联合乳果糖(90 mL/d)治疗。这项试验相比于以上试验设计的优点在于研究时间相对较长(1年), 并且对比了利福昔明单独治疗与利福昔明联合乳果糖治疗HE的疗效, 研究提示: 利福昔明单独治疗组HE维持缓解率(81%)高于联合组(67%), 由此是否可以做出推断: 利福昔明对HE的治疗效果类似于乳果糖甚至优于乳果糖, 需要进

一步的研究来证实。

上述研究基本上都表明利福昔明可以有效地预防HE发作和维持HE的缓解以及治疗,但也有人对此提出了质疑。

2 质疑

Guslandi等^[23]等指出利福昔明和非吸收双糖两种治疗方法对HE的疗效差异无统计学意义。而Ridola等^[24]在阅读了由Bleibel等^[25]2012年发表的文献,文献中提示治疗HE,口服不吸收抗生素利福昔明的疗效优于口服不吸收双糖,然而Ridola等^[24]却发现明确支持利福昔明优于双糖的文献没有令人信服的数据;同时肝硬化患者长期使用利福昔明的安全性仍然是一个令人关注的问题,肝硬化增加了利福昔明的吸收显著升高了这些患者血药浓度,并导致潜在的全身不良反应^[1]。此外,利福昔明治疗未能防止肝硬化患者高风险的发展,例如经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt, TIPS)后HE^[26]。

Ali等^[27]对巴基斯坦拉合尔谢赫·扎耶德医院,消化肝病内科从2012-10/2013-04的126例患者进行了三盲,随机,安慰剂对照试验。患者随机分为2组,每组各63例,多数患有慢性丙型肝炎所致的肝硬化,患者的基本特征是相似的(年龄:对照组40.21岁±2.33岁,治疗组42.87岁±4.54岁;MELD评分范围:对照组16.34分±2.87分,治疗组15.45分±3.45分),HE首次发作的报道,治疗组16/63例,安慰剂组14/63例,两组的差异无统计学意义($P = 0.023$)。在研究过程中的不良事件的发生率在两组相似。研究结果显示:这项为期6 mo的研究没有发现利福昔明对肝硬化患者反复发作HE有保护作用。到目前为止,类似于Ali等^[27]的研究结果的报道还比较少,但是并不代表Ali等^[27]的研究没有意义,恰好说明关于利福昔明治疗HE疗效的研究还需要更进一步的进行。

3 利福昔明的不良反应和耐药性

利福昔明通过减少肠道中生成氨的细菌而减少氨的生成且全身不良反应较少^[28],其作为一种口服吸收极少的广谱抗生素^[29,30],抗炎作用对肠道菌群的整体构成影响很小^[31],常见的不良反应包括外周性水肿、恶心、腹水、疲劳和头晕;其他不利影响是腹部疼痛和压痛、胸

部疼痛、流感样症状、电解质紊乱^[32]。两项研究显示使用利福昔明不良事件的风险类似于安慰剂组,并没有在6 mo的治疗中增加^[10,17]且长期治疗具有良好的耐受性,不会产生耐药^[33]。一项包括211例患者的研究提示在接受利福昔明超过6 mo的治疗中没有发现艰难梭菌的感染^[34]。另外两项研究^[1,17]显示该药物是相对安全的,不良反应只要停药就会消失,这一发现类似于其他的随机对照试验。但是,长期使用利福昔明治疗导致了艰难梭菌结肠炎的报道和其他细菌耐药的可能并建议谨慎地长期使用利福昔明^[1]。Valentin等^[35]也指出利福昔明应该避免使用在有感染风险的患者;同时Patel等^[36]报道一例62岁的女性患者发生中毒性表皮坏死松解症可能与接受利福昔明治疗HE有关。

4 结论

自2005年美国FDA批准利福昔明用于HE的治疗以来,国内外很多学者进行了关于利福昔明治疗HE(包括OHE、MHE)的研究,其大部分结果倾向于利福昔明可以减少肝硬化患者门脉高压并发症发展的风险^[37],显著改善肝硬化和复发性HE患者的健康相关的生活质量(health-related quality of life, HRQL)^[38],有效地维持HE的缓解减少复发^[39-41]和治疗^[42-44],并可以降低住院率和住院时间^[45],但是也存在一些不同的观点^[46]。综合上述文献总结影响试验结果的原因可能有:(1)HE的基础病因不同,所纳入研究的患者的HE等级有差异;(2)患者种族不同,肠道菌群的构成不同,对利福昔明的反应也不同;(3)患者的依从性不相同。

HE的基础病因,在西方国家,肝硬化多继发于酒精性肝病,而在我国肝硬化多继发于病毒性肝炎(特别是乙型肝炎后肝硬化),在Ali等^[27]进行的研究中多数患者是丙型肝炎后肝硬化,Bass等^[17]和Kalambokis等^[47]进行的研究中患者更多的来自于酒精性肝硬化,因此研究的结果不同是否与病因的不同相关需要进一步的研究;同时患者被纳入研究时的疾病程度也可能会影响研究结果。

关于患者种族的问题,在东方人群肠道微生物菌群有别于西方人群。肠道菌群变化与遗传基因、饮食和环境因素相关^[48]。因此,一个族裔群体肠道菌群的组成不同于另一个族裔群体。就有一种可能性—利福昔明作为口服抗

创新盘点

本文通过对利福昔明预防和治疗轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy)和显性肝性脑病(overt hepatic encephalopathy)的大量文献研究,总结了目前这方面最新研究的结果,对利福昔明疗效的评价作出了客观的总结和分析。

应用要点

自2005年美国食品和药物管理局批准利福昔明用于HE以来, 利福昔明虽然广泛应用于HE, 且疗效较为肯定, 但是仍然需要大量研究来确定其预防和治疗HE的效果。

生素无法作用于被研究人群中的肠道菌群或利福昔明对肠道菌群的作用弱于其他族裔从而导致无效或者疗效欠佳。同时还发现高剂量2400 mg/d的利福昔明有更好的治疗效果的趋势^[49], 在治疗小肠细菌过度生长需要较高的剂量(1600 mg/d)^[50], 那么就存在一种可能性, 即较高的剂量将会对这个群体更有效。

最后是患者的依从性, 由于患者的年龄、受教育程度、个人及家庭对疾病的认知度、疾病的发展程度(如一期或二期HE轻度行为异常)、治疗费用都可能会导致患者的依从性下降从而导致药物疗效的下降。因此, 依从性也可能会影响试验结果。

鉴于以上可能影响研究结果的因素, 需要以后在设计科研的时候综合考虑病因学、种族、依从性等全面而可靠的设计研究方案, 并积极预防在试验中可能会出现各种偏倚, 从而获得科学而真实的研究结果用于指导临床; 另一方面, 以上涉及的研究还普遍存在一个共性—纳入研究的患者数量普遍偏低, 有必要进行大样本、多中心、随机化对照研究。

总之, HE是一种严重的疾病, 致死率和致残率都比较高, 且容易反复发作, 给患者及其家属带来沉重的经济负担和心理负担, 甚至对社会造成影响。利福昔明作为目前用于HE的主要药物之一, 预防和治疗HE的疗效究竟如何; 小剂量的利福昔明是否安全有效; 单独用药还是联合用药更有效; 对持续性MHE可否间断用药; 是否存在耐药或潜在的致癌性均需要广大医务工作者和科研人员进一步的研究。

5 参考文献

- Zullo A, Hassan C, Ridola L, Lorenzetti R, Campo SM, Riggio O. Rifaximin therapy and hepatic encephalopathy: Pros and cons. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2012; 3: 62-67 [PMID: 22966484 DOI: 10.4292/wjgpt.v3.i4.62]
- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-1682 [PMID: 20186844 DOI: 10.1002/hep.23500]
- Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1034-1041.e1 [PMID: 22642955 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.05.016]
- 谢渭芬, 陈岳群. 临床肝脏病学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 277-285
- Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, Aagaard NK, Vilstrup H. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013; 28: 221-225 [PMID: 23275147 DOI: 10.1007/s11011-012-9372-0]
- 苏芳华. 预防肝性脑病复发药-利福昔明. *齐鲁药事* 2010; 29: 572
- Ojetti V, Lauritano EC, Barbaro F, Migneco A, Ainora ME, Fontana L, Gabrielli M, Gasbarrini A. Rifaximin pharmacology and clinical implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 675-682 [PMID: 19442033 DOI: 10.1517/17425250902973695]
- Odena G, Miquel M, Serafin A, Galan A, Morillas R, Planas R, Bartoli R. Rifaximin, but not growth factor 1, reduces brain edema in cirrhotic rats. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2084-2091 [PMID: 22563196 DOI: 10.3748/wjg.v18.i17.2084]
- Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 307-316 [PMID: 21157444 DOI: 10.1038/ajg.2010.455]
- Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, Hafeezullah M, Bell DE, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Luketic V, Sanyal AJ. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011; 140: 478-487.e1 [PMID: 20849805 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.08.061]
- Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, Hylemon PB, Sterling RK, Stravitz RT, Fuchs M, Ridlon JM, Daita K, Monteith P, Noble NA, White MB, Fisher A, Sikaroodi M, Rangwala H, Gillevet PM. Modulation of the microbiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042 [PMID: 23565181 DOI: 10.1371/journal.pone.0060042]
- Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M, Misra A, Narang S, Tewari R, Bhadoria AS. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 225-232 [PMID: 25038208 DOI: 10.4103/1319-3767.136975]
- Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, Ahn SH, Lee SJ, Park HJ, Lee DK, Chon CY, Lee SI, Moon YM. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J* 2005; 46: 399-407 [PMID: 15988813]
- Eltawil KM, Laryea M, Peltekian K, Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 767-777 [PMID: 22371636 DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.767]
- Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 1064-1070 [PMID: 19047837 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328302f470]

- 16 Wu D, Wu SM, Lu J, Zhou YQ, Xu L, Guo CY. Rifaximin versus Nonabsorbable Disaccharides for the Treatment of Hepatic Encephalopathy: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 236963 [PMID: 23653636 DOI: 10.1155/2013/236963]
- 17 Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 1071-1081 [PMID: 20335583 DOI: 10.1056/NEJMoa0907893]
- 18 Patel V, Orr J, Sturgeon J, Habtemariam Z, Preedy H, Richardson P, Aspinall R, Hudson M, Shawcross D. OC-029 Rifaximin is efficacious in the treatment of chronic overt hepatic encephalopathy: a uk liver multi-centre experience. *Gut* 2014; 63: A14-A15 [DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307263.29]
- 19 高志明. 利福昔明联合乳果糖用于肝性脑病的疗效观察. *中国中医药咨讯* 2012; 4: 381
- 20 Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1458-1463 [PMID: 23877348 DOI: 10.1038/ajg.2013.219]
- 21 Mantry PS, Munsaf S. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2010; 42: 4543-4547 [PMID: 21168733 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.09.173]
- 22 Neff GW, Jones M, Broda T, Jonas M, Ravi R, Novick D, Kaiser TE, Kemmer N. Durability of rifaximin response in hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 168-171 [PMID: 22011586 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318231faae]
- 23 Guslandi M, Cella A. Rifaximin and nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 376 [PMID: 20134260 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328320009e]
- 24 Ridola L, Zullo A, Hassan C. Rifaximin as treatment for hepatic encephalopathy: some considerations. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 56 [PMID: 23319040 DOI: 10.4103/1319-3767.105930]
- 25 Bleibel W, Al-Osaimi AM. Hepatic encephalopathy. *Saudi J Gastroenterol* 2012; 18: 301-309 [PMID: 23006457 DOI: 10.4103/1319-3767.101123]
- 26 Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, Bezzi M, Attili AF, Merli M. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005; 42: 674-679 [PMID: 15826716 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.028]
- 27 Ali B, Zaidi YA, Alam A, Anjum HS. Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 24: 269-273 [PMID: 24709242 DOI: 10.4103/JCPSP.269273]
- 28 Anonymous. Improving treatments for hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Nurs* 2012; 35: 291-292 [PMID: 22847290 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31825ad583]
- 29 Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010; 70: 1131-1148 [PMID: 20518580 DOI: 10.2165/10898630-000000000-00000]
- 30 Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl 1: 36-66 [PMID: 15855748 DOI: 10.1159/000081990]
- 31 Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, Viscomi GC. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity. *J Antibiot (Tokyo)* 2014; 67: 667-670 [PMID: 25095806 DOI: 10.1038/ja.2014.106]
- 32 Belavic JM. A new use for Xifaxan. *Nurse Pract* 2011; 36: 8-9 [PMID: 21685772 DOI: 10.1097/01.NPR.0000398828.65237.db]
- 33 Romero-Gómez M. Pharmacotherapy of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1317-1327 [PMID: 20384539 DOI: 10.1517/14656561003724721]
- 34 Neff GW, Jones M, Jonas M, Ravinuthala R, Novick D, Kaiser TE, Kemmer N. Lack of Clostridium difficile infection in patients treated with rifaximin for hepatic encephalopathy: a retrospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 188-192 [PMID: 23314671 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318276be13]
- 35 Valentin T, Leitner E, Rohn A, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Salzer HJ, Krause R. Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant staphylococci. *J Infect* 2011; 62: 34-38 [PMID: 21073894 DOI: 10.1016/j.jinf.2010.11.004]
- 36 Patel AS, Supan EM, Ali SN. Toxic epidermal necrolysis associated with rifaximin. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 874-876 [PMID: 23640348 DOI: 10.2146/ajhp120137]
- 37 Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450-455 [PMID: 23216382 DOI: 10.1111/jgh.12070]
- 38 Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, Vemuru RP, Mazen Jamal M, Huang S, Merchant K, Bortey E, Forbes WP. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 853-861 [PMID: 21848797 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04808.x]
- 39 Flamm SL. Rifaximin treatment for reduction of risk of overt hepatic encephalopathy recurrence. *Therap Adv Gastroenterol* 2011; 4: 199-206 [PMID: 21694804 DOI: 10.1177/1756283X11401774]
- 40 Deltente P, Moradpour D. [Hepatic encephalopathy: recent developments]. *Rev Med Suisse* 2014; 10: 1612, 1614-1616 [PMID: 25277000]
- 41 Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 39-45 [PMID: 25339518 DOI: 10.1111/apt.12993]
- 42 Kimer N, Krag A, Møller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy.

同行评价

本文作者对于利福昔明在HE中的治疗作用做了综述, 有一定临床意义.

- Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 123-132 [PMID: 24849268 DOI: 10.1111/apt.12803]
- 43 Welliver M. Rifaximin: a nonsystemic antibiotic for hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36: 140-142 [PMID: 23549218 DOI: 10.1097/SGA.0b013e31828a02a0]
- 44 Kok B, Foxton MR, Clough C, Shawcross DL. Rifaximin is an efficacious treatment for the Parkinsonian phenotype of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013; 58: 1516-1517 [PMID: 23471844 DOI: 10.1002/hep.26364]
- 45 Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 241-253 [PMID: 24411831 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009]
- 46 Maharshi S, Sharma BC, Srivastava S, Jindal A. Randomised controlled trial of lactulose versus rifaximin for prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with acute variceal bleed. *Gut* 2014 Oct 15. [Epub ahead of print] [PMID: 25320105 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308521]
- 47 Kalambokis GN, Mouzaki A, Rodi M, Pappas K, Fotopoulos A, Xourgia X, Tsianos EV. Rifaximin improves systemic hemodynamics and renal function in patients with alcohol-related cirrhosis and ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 815-818 [PMID: 22391344 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.025]
- 48 Marathe N, Shetty S, Lanjekar V, Ranade D, Shouche Y. Changes in human gut flora with age: an Indian familial study. *BMC Microbiol* 2012; 12: 222 [PMID: 23013146 DOI: 10.1186/1471-2180-12-222]
- 49 Williams R, James OF, Warnes TW, Morgan MY. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 203-208 [PMID: 10741936]
- 50 Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, Cazzato IA, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 781-786 [PMID: 17373916 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03259.x]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

