· 共识与指南 ·

抗菌药物防治肝性脑病多学科专家共识

抗菌药物防治肝性脑病多学科专家组
通信作者:肖永红,浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室　国家感染性疾病临床医学研究中心　感染性疾病诊治协同创新中心, 杭州　310003, Email: xiaoyonghong@zju.edu.cn;张文宏,复旦大学附属华山医院感染科　国家传染病医学中心,上海　200040, Email: zhangwenhong@fudan. edu. cn

【摘要】 肝性脑病的诱发因素多与感染相关,即使无明显的感染灶,肠道细菌移位、内毒素水平升高也可导致体内炎症状态。因此,肝性脑病的治疗原则为及时清除诱因、消除体内炎症,调控肠道菌群、恢复肠道稳态。《抗菌药物防治肝性脑病多学科专家共识》就利福霉素类、氨基糖苷类、硝基咪唑类等抗菌药物和肠道微生态制剂在肝性脑病管理中的临床应用给予推荐意见,为抗菌药物防治肝性脑病提供临床指导。

【关键词】 肝性脑病;抗菌药;肠道微生态;肠道菌群;肠道稳态
DOI:10.3760/cma. j. cn311365-20221014-00423　**中图分类号:** R51

Multidisciplinary consensus on hepatic encephalopathy prevention and treatment by antibacterial drugs

Multidisciplinary Task Force for Hepatic Encephalopathy Prevention and Treatment by Antibacterial Drugs
Corresponding authors: Xiao Yonghong, State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China, Email: xiaoyonghong@zju.edu.cn; Zhang Wenhong, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, National Medical Center for Infectious Diseases, Shanghai 200040, China, Email: zhangwenhong@fudan. edu. cn

肝性脑病(hepatic encephalopathy)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的以代谢紊乱为基础、轻重程度不同的神经精神异常综合征。依据基础肝病的类型,肝性脑病分为A、B、C 3 型。A 型发生于急性肝衰竭基础上,B 型由门静脉-体循环分流所致,C 型发生于肝硬化等慢性肝损伤基础上。肝性脑病的典型临床表现是意识障碍、行为失常和昏迷。轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)常表现为计算能力下降、定向困难等,可无明显临床症状。

临床上,90% 以上的 MHE/肝性脑病存在诱发因素,首位是感染[1];即使无明显感染灶,肠道细菌移位、内毒素水平升高也可导致体内炎症状态。故肝性脑病的治疗原则为及时清除诱因、消除体内炎症,调控肠道菌群、恢复肠道稳态。肝性脑病患者使用抗菌药物可减少或改变有害菌群、预防肠源性神经毒素的产生和吸收,以及减少内毒素血症和炎症,抗菌药物的应用是肝性脑病管理中关键的治疗策略[1-2],同时肠道菌群的调节也对肝性脑病的防治有重要意义。

抗菌药物在肝性脑病中的应用还存在许多问题,肝性脑病患者肠道菌群的调节也处于研究阶段。基于此,抗菌药物防治肝性脑病多学科专家组组织肝病、感染、消化、药理和临床研究方法学等领域的专家共同编写了本共识,旨在为抗菌药物防治肝性脑病提供临床指导。

一、共识编写方法

(一)证据来源

依据系统检索获取截至 2021 年 2 月 28 日的文献及其他证据制订,包括:① PubMed 数据库;② 万方数据资源系统、中国知网系列数据库;③ 手工检索关于抗菌药物、肝性脑病防治相关的证据,纳入相关的临床研究、指南、共识、综述等文献。

(二)证据评价

证据和推荐意见的评价方法采用推荐等级的评估、制订与评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)分级[3](表 1 和表 2),并给出相应的证据陈述。遵循实用性、公认

性、先进性的原则吸收国内外近年来出版的指南、权威书籍和循证医学文献的精华，经过通信作者撰写提纲和样稿，各执笔者撰写初稿，交换审稿，通信作者统稿，以及多次线下和线上会议最终形成。

表 1　GRADE 证据质量的分级与定义

质量等级	定义
高(A)	非常确信真实值接近观察值
中(B)	对观察值有中度程度信心：真实值有可能接近观察值，但仍存在两者不同的可能性
低(C)	对观察值的确信程度有限：真实值可能与观察值不同
极低(D)	对观察值几乎没有信心：真实值很可能与观察值不同

注：GRADE 为推荐等级的评估、制订与评价

表 2　GRADE 推荐强度的分级与定义

推荐强度	说明	表达用语
强推荐	干预措施明显利大于弊	推荐
弱推荐	干预措施可能利大于弊	建议
弱反对	干预措施可能弊大于利或利弊关系不明确	不建议
强反对	干预措施明显弊大于利	不推荐

注：GRADE 为推荐等级的评估、制订与评价

二、抗菌药物防治肝性脑病的推荐意见

在肝性脑病的管理中，临床常用的抗菌药物类型主要有利福霉素类、氨基糖苷类、硝基咪唑类、糖肽类和氟喹诺酮类。

（一）利福霉素类（利福昔明）

利福昔明是一种从利福霉素衍生而来的非氨基糖苷类半合成抗菌药物，通过与细菌 DNA-依赖 RNA 聚合酶的 β 亚单位不可逆转地结合而抑制细菌 RNA 合成，最终抑制细菌蛋白质的合成[4]。利福昔明有 5 种不同的晶型（即 α、β、γ、δ 和 ε），不同晶型间的药理存在显著差异，α 晶型利福昔明在胃肠道中几乎不被吸收[5]。α 晶型利福昔明在局部范围内对病原菌和共生菌发挥有效的抗菌活性，与其他全身吸收的抗感染药物不同，α 晶型利福昔明口服后在胃肠道内的吸收率很低，从而减少了耐药性的产生[6]。

除了抗菌作用外，利福昔明还可影响肠道菌群的组成，改变肠道病原菌的毒力，预防细菌黏附于肠黏膜，改变结肠菌群的定植，具有预防细菌移位及抗炎的作用[7-8]。

1. 利福昔明治疗肝性脑病：Sharma 等[9]在一项前瞻性、双盲、随机对照试验中评估了利福昔明联合乳果糖对比单用乳果糖治疗显性肝性脑病（overt hepatic encephalopathy，OHE）的疗效和安全性；共纳入 120 例 OHE 患者，分成 A 组（利福昔明 1 200 mg/d + 乳果糖，63 例）与 B 组（安慰剂 + 乳果糖，57 例），研究主要终点是肝性脑病的逆转，次要终点是死亡和出院；A 组发生肝性脑病逆转的患者比例高于 B 组（76% 比 50.8%，$P < 0.004$），A 组的病死率明显低于 B 组（23.8% 比 49.1%，$P < 0.05$），A 组的住院时间短于 B 组［(5.8 ± 3.4) d 比 (8.2 ± 4.6) d，$P = 0.001$］。

Sidhu 等[10]开展的随机、双盲、对照试验评估了利福昔明治疗 MHE 的疗效，纳入 94 例 MHE 患者，分配至安慰剂对照组（45 例）和利福昔明组（1 200 mg/d，49 例），研究持续 8 周；与安慰剂对照组相比，利福昔明组 MHE 逆转患者的比例明显增高（20% 比 75.5%，$P < 0.000\ 1$），患者认知功能和健康相关生命质量（health-related quality of life，HRQOL）明显改善，疾病影响程度量表（sickness impact profile，SIP）总评分也显著改善。此外，近期一项荟萃分析对比了 MHE 的不同治疗方案，纳入的 25 项试验中有 7 项与利福昔明相关，包括利福昔明与安慰剂、乳果糖、门冬氨酸鸟氨酸、益生菌等的对照研究，结果显示利福昔明在有效逆转 MHE 方面的效果最优（$OR = 7.53$），并且能改善 MHE 患者的 HRQOL 评分[11]。

推荐意见 1（证据等级为 A，强推荐）：推荐 α 晶型利福昔明（800 ~ 1 200 mg/d）作为治疗肝性脑病的一线用药。α 晶型利福昔明可显著缓解肝性脑病，缩短患者的住院时间，提高患者的认知功能和 HRQOL。

2. 利福昔明预防肝性脑病的复发：Bass 等[12]在一项Ⅲ期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究中，比较了利福昔明（140 例）与安慰剂（159 例）在肝性脑病临床缓解期患者中预防肝性脑病复发的情况；与安慰剂组相比，利福昔明（550 mg，每日 2 次）治疗 6 个月显著降低了肝性脑病的发生风险（$OR = 0.42$，95%CI 0.28 ~ 0.64，$P < 0.001$）；与安慰剂组相比，利福昔明组患者的住院风险更低（$OR = 0.50$，95%CI 0.29 ~ 0.87，$P = 0.01$）。另外，Hudson 和 Schuchmann[13]对肝性脑病长期治疗药物进行了分析，发现与单独使用乳果糖治疗相比，在乳果糖中加入利福昔明可显著降低 OHE 的复发率和肝性脑病相关住院的风险，且长期应用耐受性良好。针对中国人群开展的前瞻性、随机、开放、平行对照研究纳入了 200 例失代偿期肝硬化患者，发现利福昔明 800 mg/d 可预防失代偿期肝硬化患者的并发症并提高其生存率，还可降低其发生肝性脑病的风险（$P < 0.001$）[14]。

推荐意见 2（证据等级为 A，强推荐）：推荐将 α 晶型利福昔明（800 ~ 1 200 mg/d）作为预防肝性脑病的一线用药。α 晶型利福昔明单用或联用乳果糖可降低肝性脑病的复发风险，减少住院需求。

3. 利福昔明长期防治肝性脑病的安全性：一项系统性综述纳入 23 项随机对照研究、5 项前瞻性研究和 6 项回顾性研究，旨在评价利福昔明治疗 OHE 的疗效、安全性和患者依从性；研究发现，与利福昔明相关的不良反应较少，与乳果糖相比，利福昔明相关的胃肠道相关不良事件的发生率较低[15]。

Bass 等[12]的研究显示，利福昔明治疗 6 个月的不良事件风险与安慰剂相似。Mullen 等[16]在此研究基础上进行了一项Ⅲ期开放标签延续试验，对长期使用利福昔明的安全性进行了评估；纳入 Bass 等[12]随机对照研究中的患者（利福昔明组 140 例，安慰剂组 159 例），同时新纳入 253 例既往存在肝性脑病复发病史的患者，发现利福昔明长期治疗（1 100 mg/d，24 个月）可持续降低肝性脑病相关的住院率和全因住院率，且未增加不良事件发生率；在接受利福昔明长期治疗的患者中，感染事件的发生率低于 6 个月的安慰剂组和 6 个月的利福昔明组，长期使用利福昔明组的抗菌药物相关二重感染（包括艰难梭菌感染）发生率无显著增加。

推荐意见 3（证据等级为 A，强推荐）：α 晶型利福昔明（800 ~ 1 200 mg/d）胃肠道吸收少，耐药发生率低，长期用药耐受性好。推荐在治疗肝性脑病获得缓解后可连续使用半年及以上。

（二）氨基糖苷类（新霉素、庆大霉素、妥布霉素）

新霉素是肠道吸收甚少的氨基糖苷类抗菌药物，美国食品药品监督管理局批准其用于治疗肝性脑病。应用的剂量和疗程通常为：OHE 急性发作期每 6 h 1 000 mg，持续 6 d；慢性期每日 1 000 ~ 2 000 mg[2]。

新霉素治疗肝性脑病的有效性证据尚不充分。几项比较新霉素和乳果糖的随机对照研究发现，两者治疗肝性脑病的疗效相似[17-19]。另有一项随机、双盲、对照研究则显示新霉素治疗急性肝性脑病的疗效并不优于安慰剂[20]。肾功能不全患者在应用新霉素时更易发生耳毒性和肾毒性等不良反应[2]，不建议长期使用。

有关口服庆大霉素和妥布霉素治疗肝性脑病的疗效及安全性尚缺乏系统性研究，仍需进一步的临床研究予以验证。

推荐意见 4（证据等级为 A，强反对）：新霉素可短期应用于肝性脑病的治疗，不推荐长期用药。

（三）硝基咪唑类（甲硝唑）

甲硝唑能抑制肠道细菌生长，减少氨的产生。关于甲硝唑治疗肝性脑病的有效性数据比较有限。Morgan 等[21]的小型研究纳入了 11 例轻至中度肝性脑病患者和 7 例重度肝性脑病患者，发现口服甲硝唑（0.2 g，每日 4 次）持续治疗 1 周，疗效与新霉素相似。

长期使用甲硝唑可能导致神经毒性症状，包括剂量依赖性周围神经病变及其他中枢神经系统功能障碍[2, 22]。Cheong 等[23]曾报道过 1 例甲硝唑相关脑病。甲硝唑引发脑病的危险因素包括肝功能障碍及长期服用甲硝唑（累积剂量 > 20 g），所以不建议肝性脑病患者长期使用[24]。

推荐意见 5（证据等级为 A，弱反对）：甲硝唑可用于治疗急性和慢性肝性脑病，但不建议长期用药。

（四）糖肽类（万古霉素）

一些小型研究对万古霉素治疗肝性脑病的疗效进行了探究。Tarao 等[25]的研究纳入了 12 例乳果糖治疗无效的肝性脑病患者，口服盐酸万古霉素（1 000 mg，每日 2 次）进行治疗后表现出显著的临床改善；当再转换为乳果糖进行治疗时，使用万古霉素治疗获得的临床改善消失，恢复至乳果糖治疗无效时的临床状况。这项研究表明万古霉素治疗肝性脑病具有一定疗效，尤其是乳果糖治疗无效的患者可获益。

在慢性肝病合并肾功能不全的患者中，万古霉素的使用易造成药物蓄积，要注意药物浓度的监测和观察使用过程中的不良反应。此外，频繁口服万古霉素易诱发耐万古霉素肠球菌发生[2]。

推荐意见 6（证据等级为 C，弱反对）：乳果糖治疗无效的肝性脑病患者可考虑口服万古霉素，但该药不建议用于肝性脑病的常规治疗。

（五）诺氟沙星

肝硬化患者易发生自发性细菌性腹膜炎等细菌感染。氟喹诺酮类药物在肝性脑病预防和治疗中的应用尚无足够的临床研究证据支持。

推荐意见 7（证据等级为 C，强反对）：不推荐诺氟沙星用于肝性脑病的预防与治疗。

三、肠道微生态制剂在肝性脑病中的作用和展望

近年来研究发现，肠道微生态变化与肝性脑病的发生、进展和预后相关，而且调整肠道菌群对肝性脑病有一定的预防性作用[1]。临床上常用的微生态制剂有益生元、益生菌和合生元等[1]，它们均参与了肠道微生态的调节。

不可吸收双糖（non-absorbable disaccharide，NAD）被归类为渗透性泻药，也被归类为益生元[26]。一项 Cochrane 荟萃研究通过对 38 项随机对照试验

进行分析,探索了 NAD 对肝硬化肝性脑病的治疗和预防作用,与安慰剂或无干预相比,NAD 可阻止肝性脑病疾病进展,改善患者结局(死亡、肝性脑病和严重并发症)[27]。乳果糖是肝性脑病管理中使用最广泛的 NAD,对肝性脑病的预防和治疗作用已有研究证实[1,28]。克拉替醇同样为 NAD,其治疗肝性脑病的疗效与乳果糖相当[1]。

益生菌能在多种临床环境中带来健康益处。Cochrane 荟萃研究显示,与安慰剂或不治疗相比,益生菌对全因死亡率无影响,但益生菌可阻止 OHE 的进展,改善患者生命质量及降低血氨浓度[29]。Agrawal 等[30]曾报道,益生菌作为二级预防措施可有效预防肝硬化患者肝性脑病的复发。但是目前益生菌的最佳剂量、递送方式和种类尚未确定。

合生元是益生元和益生菌的组合,对肝性脑病患者可能有益,但临床证据有限[31-32]。

近年有粪菌移植(fecal microbiota transplantation)治疗复发性肝性脑病患者的相关研究[33]。但目前粪菌移植治疗肝性脑病的有效性、安全性和适用患者尚存在争议,还需要更多研究探索。

推荐意见 8(证据等级为 A,强推荐):推荐乳果糖用于肝性脑病的预防与治疗。

推荐意见 9(证据等级为 C,弱推荐):建议益生菌用于肝性脑病的预防与治疗。

牵头和执笔专家:马雄(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科,上海市消化疾病研究所)、张文宏(复旦大学附属华山医院感染科,国家传染病医学中心)、肖永红(浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室,国家感染性疾病临床医学研究中心,感染性疾病诊治协同创新中心)

撰写专家组成员(按姓氏拼音排序):范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化内科)、胡鹏(重庆医科大学病毒性肝炎研究所,感染性疾病分子生物学教育部重点实验室,重庆医科大学附属第二医院感染科)、李军(江苏省人民医院感染病科)、陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院消化科)、彭劼(南方医科大学南方医院感染内科)、盛吉芳(浙江大学医学院附属第一医院感染科)

方法学专家:陈世耀(复旦大学附属中山医院消化科)

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.10.001.

[2] Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2013, 28(2): 307-312. DOI: 10.1007/s11011-013-9383-5.

[3] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.

[4] 唐夏姣, 曾欣, 谢渭芬. 利福昔明治疗和预防肝性脑病的研究进展[J]. 中华消化杂志, 2015, 35(2): 138-141. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2015.02.017.

[5] Viscomi GC, Campana M, Barbanti M, et al. Crystal forms of rifaximin and their effect on pharmaceutical properties[J]. Cryst Eng Comm, 2008, 10: 1074-1081. DOI: 10.1039/b717887e.

[6] Marchese A, Salerno A, Pesce A, et al. *In vitro* activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against *Clostridium difficile* and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species[J]. Chemotherapy, 2000, 46(4): 253-266. DOI: 10.1159/000007297.

[7] Calanni F, Renzulli C, Barbanti M, et al. Rifaximin: beyond the traditional antibiotic activity[J]. J Antibiot (Tokyo), 2014, 67(9): 667-670. DOI: 10.1038/ja.2014.106.

[8] Lv XY, Ding HG, Zheng JF, et al. Rifaximin improves survival in cirrhotic patients with refractory ascites: a real-world study[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(2): 199-218. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.199.

[9] Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, et al. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(9): 1458-1463. DOI: 10.1038/ajg.2013.219.

[10] Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME trial)[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(2): 307-316. DOI: 10.1038/ajg.2010.455.

[11] Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: a systematic review and network meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(4): 800-812. e25. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.047.

[12] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1071-1081. DOI: 10.1056/NEJMoa0907893.

[13] 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. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001311.

[14] Zeng X, Sheng X, Wang PQ, et al. Low-dose rifaximin prevents complications and improves survival in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. Hepatol Int, 2021, 15(1): 155-165. DOI: 10.1007/s12072-020-10117-y.

[15] Kimer N, Krag A, Gluud LL. Safety, efficacy, and patient acceptability of rifaximin for hepatic encephalopathy[J]. Patient Prefer Adherence, 2014, 8: 331-338. DOI: 10.2147/PPA.S41565.

[16] Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014, 12(8): 1390-1397. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.021.

[17] Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, et al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study[J]. Dig Dis Sci, 1981, 26(6): 498-506. DOI: 10.1007/BF01308097.

[18] Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy.

A controlled, double-blind clinical trial[J]. Am J Dig Dis, 1978, 23(5): 398-406. DOI: 10.1007/BF01072921.

[19] Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial [J]. Gastroenterology, 1977, 72(4): 573-583.

[20] Strauss E, Tramote R, Silva EP, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy [J]. Hepatogastroenterology, 1992, 39(6): 542-545.

[21] Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole[J]. Gut, 1982, 23(1): 1-7. DOI: 10.1136/gut.23.1.1.

[22] Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, et al. Management of hepatic encephalopathy in the hospital[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(2): 241-253. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009.

[23] Cheong HC, Jeong TG, Cho YB, et al. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with liver cirrhosis [J]. Korean J Hepatol, 2011, 17(2): 157-160. DOI: 10.3350/kjhep.2011.17.2.157.

[24] Farmakiotis D, Zeluff B. Images in clinical medicine. Metronidazole-associated encephalopathy [J]. N Engl J Med, 2016, 374(15): 1465. DOI: 10.1056/NEJMicm1505174.

[25] Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy[J]. Gut, 1990, 31(6): 702-706. DOI: 10.1136/gut.31.6.702.

[26] Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Hepatology, 2016, 64(3): 908-922. DOI: 10.1002/hep.28598.

[27] Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4: CD003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub3.

[28] Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects[J]. Hepat Med, 2018, 10: 1-11. DOI: 10.2147/HMER.S118964.

[29] Dalal R, McGee RG, Riordan SM, et al. Probiotics for people with hepatic encephalopathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 2(2): CD008716. DOI: 10.1002/14651858.CD008716.pub3.

[30] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(7): 1043-1050. DOI: 10.1038/ajg.2012.113.

[31] Liu Q, Duan ZP, Ha DK, et al. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis [J]. Hepatology, 2004, 39(5): 1441-1449. DOI: 10.1002/hep.20194.

[32] Malaguarnera M, Greco F, Barone G, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Dig Dis Sci, 2007, 52(11): 3259-3265. DOI: 10.1007/s10620-006-9687-y.

[33] Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial [J]. Hepatology, 2017, 66(6): 1727-1738. DOI: 10.1002/hep.29306.

（收稿日期：2022-10-14）
（本文编辑：沈漱瑜）

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计学符号：按 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定，统计学符号一律采用斜体排印。

2. 资料的表达与描述：用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料，用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 M(IQR) 表达呈偏态分布的定量资料；用统计表时，要合理安排纵横标目，并将数据的含义表达清楚；用统计图时，所用统计图的类型应与资料性质相匹配，并使数轴上刻度值的标法符合数学原则；用相对数时，分母不宜小于 20，要注意区分百分率与百分比。

3. 统计学分析方法的选择：对于定量资料，应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的，选用合适的统计学分析方法；对于定性资料，应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的，选用合适的统计学分析方法。对于回归分析，应结合专业知识和散布图，选用合适的回归类型；对具有重复实验数据检验回归分析资料，不应简单化处理；对于多因素、多指标资料，要在一元分析的基础上，尽可能运用多元统计分析方法，以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达：当 $P<0.05$（或 $P<0.01$）时，应描述为对比组之间的差异有统计学意义，而不应描述为对比组之间具有显著性（或非常显著性）差异；应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量和 P 的具体值（如：$t=3.45$，$\chi^2=4.68$，$F=6.79$ 等），P 值精确到小数点后 3 位，统计量精确到小数点后 2 位；P 值为 0.000 时应写为 $P<0.001$ 而不写 $P=0.000$。当涉及总体参数估计（如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等）时，在给出显著性检验结果（统计量、P 值）的同时，给出 95% 可信区间。