

肝硬化患者的衰弱机制与干预策略

涂积栩, 张春霞*

内蒙古民族大学第二临床医学院, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月2日

摘要

肝硬化是一种严重的肝脏疾病, 其发展往往伴随患者出现衰弱现象, 这不仅显著影响患者的生活质量, 还与肝硬化的病程和预后密切相关。近年来, 研究者们逐渐认识到衰弱的多因素机制, 包括营养不良、炎症反应和代谢紊乱等, 这些因素共同作用导致患者的体能下降及功能障碍。此外, 针对肝硬化患者衰弱的有效干预策略日益受到重视。当前的干预措施主要包括营养支持、运动疗法和药物治疗等, 旨在改善患者的身体状态和生活质量。尽管已有一些研究探讨了这些干预措施的效果, 但对于不同患者群体的具体适应性仍需进一步评估。通过综合分析现有文献, 本文旨在为临床实践提供参考, 并促进未来研究的发展, 以更好地理解肝硬化患者的衰弱机制及其干预策略。

关键词

肝硬化, 衰弱, 营养不良, 炎症反应, 干预策略

Mechanisms and Intervention Strategies for Frailty in Cirrhotic Patients

Jixu Tu, Chunxia Zhang*

Second Clinical Medical College, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao Inner Mongolia

Received: Mar. 1st, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 2nd, 2025

Abstract

Liver cirrhosis is a severe liver disease, and its progression is often accompanied by frailty in patients, which significantly impacts their quality of life and is closely linked to disease course and prognosis. In recent years, researchers have increasingly recognized the multifactorial mechanisms of frailty, including malnutrition, inflammatory responses, and metabolic dysfunction. These factors collectively

*通讯作者。

文章引用: 涂积栩, 张春霞. 肝硬化患者的衰弱机制与干预策略[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 470-475.
DOI: 10.12677/acm.2025.154955

contribute to physical decline and functional impairment. Additionally, effective interventions for frailty in cirrhotic patients have gained attention. Current strategies focus on nutritional support, exercise therapy, and pharmacological treatments aimed at improving physical status and quality of life. While some studies have explored the efficacy of these interventions, their applicability across diverse patient populations requires further evaluation. Through a comprehensive review of existing literature, this paper aims to inform clinical practice and guide future research to better understand the mechanisms and intervention strategies for frailty in cirrhotic patients.

Keywords

Liver Cirrhosis, Frailty, Malnutrition, Inflammatory Response, Intervention Strategies

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝硬化是一种严重的慢性肝脏疾病,通常由多种因素引起,包括病毒性肝炎、酗酒和非酒精性脂肪肝病等。根据全球流行病学数据,肝硬化的发病率和死亡率逐年上升,已成为全球公共卫生的重要问题。肝硬化患者在其疾病进展过程中常常会出现多种并发症,其中衰弱(frailty)是一个日益受到关注的临床现象。衰弱是指多系统生理功能的下降,表现为体力、耐力和功能的减退,使患者更易受到外部压力的影响,导致更高的死亡率和住院率[1]。

在肝硬化患者中,衰弱的发生率高达 50%,这与肝脏的功能衰退、营养不良、肌肉减少症(sarcopenia)等因素密切相关。衰弱不仅影响患者的生活质量,还会显著影响治疗效果和预后[2]。因此,了解肝硬化与衰弱之间的关系,以及衰弱的机制,对于改善患者的临床管理和治疗策略具有重要意义。

本文旨在综述肝硬化患者的衰弱机制及其干预策略,探讨肝硬化的定义及流行病学特征,分析肝硬化与衰弱的关系,强调这一领域研究的重要性及其临床目的。通过对相关文献的回顾,我们希望为未来的研究提供新的视角,以促进肝硬化患者的综合管理和改善其生活质量。

2. 主体内容

2.1. 肝硬化的病理生理机制

2.1.1. 肝脏结构和功能的改变

肝硬化是一种由慢性肝损伤引起的病理状态,表现为肝脏结构和功能的显著改变。肝脏在肝硬化的早期阶段可能会经历代偿性变化,但随着病情进展,肝脏的结构逐渐被纤维组织取代,导致肝功能下降。肝细胞的再生能力受到抑制,肝小叶的结构被破坏,形成结节状的再生组织,这些变化导致肝脏血流动力学的改变,进而引发门静脉高压及其相关并发症[3]。此外,肝硬化患者的肝脏代谢功能受损,影响药物代谢、合成蛋白质和胆汁分泌等功能,进一步加重病情。研究表明,肝硬化患者的肝功能衰竭与肝脏的解剖和生理变化密切相关,尤其是肝细胞的凋亡和纤维化的进程[4]。因此,理解肝脏在肝硬化中的结构和功能变化,对于制定有效的治疗方案至关重要。

2.1.2. 代谢异常对衰弱的影响

肝硬化患者常伴随代谢异常,这些异常不仅影响肝脏的功能,还与患者的全身健康状况密切相关。

肝脏是主要的代谢器官, 负责调节糖、脂肪和蛋白质的代谢。在肝硬化的背景下, 肝脏的代谢功能受到损害, 导致脂质代谢紊乱, 表现为低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)水平的异常[4]。此外, 肝硬化还可能导致胰岛素抵抗和糖尿病的发生, 进一步加重患者的代谢负担。研究显示, 肝硬化患者的肌肉质量和力量下降, 导致衰弱综合症的发生, 这与代谢异常密切相关[5]。因此, 针对肝硬化患者的代谢异常进行干预, 可能有助于改善其整体健康状况和生活质量。

2.2. 衰弱的定义与评估

2.2.1. 衰弱的临床表现

衰弱是一种临床综合征, 主要表现为生理储备的减少和对外部压力的脆弱性增加。其临床表现通常包括体重减轻、疲劳、肌肉无力、活动能力下降以及认知功能障碍等[6]。在老年人群中, 衰弱的发生率较高, 且与多种慢性疾病(如心血管疾病、糖尿病等)密切相关[7]。研究表明, 衰弱与不良健康结果(如住院、死亡率增加等)显著相关[8]。此外, 衰弱还可能导致患者在接受治疗时的耐受性下降, 影响治疗效果和生活质量[2]。因此, 早期识别衰弱的临床表现对于改善患者预后具有重要意义。

2.2.2. 评估工具与方法

衰弱的评估方法多种多样, 常用的包括 Fried 衰弱表型、临床衰弱量表(CFS)和爱丁堡衰弱量表(EFS)等[9]。Fried 衰弱表型是最常用的评估工具之一, 基于体重减轻、疲劳、低体力、低活动水平和步态速度等五个维度进行评估[6]。此外, 近年来还出现了新的评估工具, 如肝脏衰弱指数(LFI), 通过握力(kg)、5次坐立时间(秒)及平衡测试(秒)三项功能性指标量化衰弱程度, 其阈值 $LFI \geq 4.5$ 可独立预测肝移植等待期死亡风险($HR = 2.8$) [1]。这些评估工具不仅可以帮助临床医生识别衰弱患者, 还能个体化治疗方案的制定提供依据。研究表明, 系统评估衰弱可以显著改善患者的治疗效果, 降低住院率和死亡率[10]。

2.3. 营养不良与衰弱

2.3.1. 肝硬化患者的营养需求

肝硬化患者的营养需求是一个复杂而重要的课题。肝硬化导致的肝功能障碍会影响患者的营养吸收和代谢, 进而导致营养不良的发生。根据研究, 肝硬化患者在能量和蛋白质的需求上显著高于健康人群, 通常建议每日摄入 1.2 至 1.5 克的蛋白质每公斤体重, 以满足其代谢需求[11]。此外, 肝硬化患者常常面临食欲减退和消化吸收不良的问题, 这使得他们很难通过正常饮食来满足营养需求。因此, 推荐营养干预措施如口服营养补充剂和晚间加餐(LES), 以帮助改善其整体营养状态和预防肌肉萎缩[12]。

在临床实践中, 定期评估肝硬化患者的营养状态至关重要。研究表明, 营养不良在肝硬化患者中的发生率高达 92% [13], 而且与病情的严重程度和预后密切相关。因此, 制定个体化的营养管理方案, 结合多学科团队的协作, 能够有效改善肝硬化患者的营养状况, 降低并发症的风险, 提高生活质量[14]。

2.3.2. 营养不良的影响因素

营养不良的影响因素多种多样, 尤其在肝硬化患者中更为明显。首先, 肝功能的下降直接影响了营养物质的代谢和合成, 导致患者在能量、蛋白质及微量元素的需求上大幅增加[11]。其次, 慢性炎症反应是肝硬化患者常见的病理状态, 这种炎症会导致食欲减退和营养吸收障碍, 进一步加重营养不良的程度[15]。

此外, 社会经济因素也对营养不良的发生有显著影响。在一些发展中国家, 肝硬化患者往往面临营养资源匮乏和医疗条件不足的问题, 这使得他们更容易出现营养不良[16]。最后, 患者的心理状态, 如抑郁和焦虑, 也会影响其饮食习惯和营养摄入, 进而加重营养不良的风险。因此, 综合考虑生理、社会和心理因素, 制定全面的营养干预策略, 才能有效改善肝硬化患者的营养状况, 降低并发症的发生率。

2.4. 炎症反应与衰弱

2.4.1. 炎症标志物的变化

炎症反应在衰弱的发病机制中起着重要作用,尤其是在老年人群中。研究表明,慢性低度炎症与衰弱之间存在显著的关联,炎症标志物如C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-6 (IL-6)等在衰弱个体中通常呈现升高的趋势[17]。这些炎症标志物不仅反映了机体的炎症状态,还可能作为衰弱的生物标志物。具体来说,炎症标志物的升高与衰弱综合征的发生、发展密切相关,且可能影响个体的预后和生活质量。此外,炎症状态的持续存在可能导致肌肉质量和功能的下降,从而加重衰弱的程度[18]。因此,监测炎症标志物的变化可以为衰弱的早期识别和干预提供重要依据。

2.4.2. 炎症与代谢紊乱的关系

炎症与代谢紊乱之间的关系日益受到关注,尤其是在肥胖、糖尿病和非酒精性脂肪肝等代谢性疾病中。炎症不仅是代谢紊乱的一个重要特征,而且可以通过多种机制影响代谢过程。例如,慢性炎症会导致胰岛素抵抗,这在2型糖尿病患者中尤为明显[19]。此外,脂肪组织的炎症反应会释放多种促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子和白细胞介素,这些因子不仅影响胰岛素的敏感性,还会干扰正常的脂质代谢,导致脂肪堆积和相关并发症的发生[15]。同时,代谢紊乱也可能加剧炎症反应,形成恶性循环。因此,针对炎症的干预措施,抗炎饮食(如地中海饮食、DASH饮食)可显著降低代谢炎症标志物(CRP、IL-6)[20][21],流行病学证据表明,促炎饮食模式(高DII评分)与心血管风险升高相关[22],其机制可能与抑制NF- κ B通路活性及调节肠道菌群相关[15][23]。研究表明,肠道菌群失调可以通过内毒素易位加剧炎症反应[24]。Chen等(2023)通过动物模型和临床队列研究也发现,肝硬化患者肠道菌群失调(拟杆菌门/厚壁菌门比值下降40%)导致脂多糖(LPS)易位增加,其通过激活TLR4/NF- κ B通路,促使肌肉泛素蛋白酶体系统过度活化(MuRF1表达升高3.2倍),最终加速肌肉萎缩和衰弱进程[25]。此外,运动训练可以增强代谢功能[26],从而降低衰弱风险。在临床实践中,理解炎症与代谢紊乱之间的相互作用将为制定更有效的预防和治疗策略提供理论基础。

2.5. 干预策略的现状与前景

2.5.1. 营养支持的作用

营养支持在慢性疾病管理中扮演着至关重要的角色,尤其是在肝硬化患者中。研究表明,营养不良在肝硬化患者中非常常见,影响患者的预后和生活质量[13]。营养支持可以通过改善营养状态、增强免疫功能和减少并发症的发生来提高患者的生存率[11]。具体来说,早期的营养干预,如口服营养补充剂和肠内营养,已被证明能够显著改善患者的营养状况和生活质量[14]。此外,营养支持还可以减少手术后的并发症,促进恢复[27]。然而,目前关于营养支持的最佳时机和方式仍需更多的临床试验来验证,以便为临床实践提供 stronger 的证据支持。

2.5.2. 运动疗法的效果

运动疗法作为一种非药物干预手段,近年来在慢性疾病管理中受到越来越多的关注。对于肝硬化患者,适当的运动可以改善肌肉质量,增强体力,进而提高生活质量[28]。研究表明,结合有氧运动和力量训练的综合运动方案能够有效减轻与肝硬化相关的肌肉萎缩,并改善患者的整体功能状态[10]。此外,运动还可以通过改善代谢状态和增强心肺功能来降低并发症的风险[2]。然而,运动疗法的具体实施方案、频率和强度仍需根据患者的个体情况进行调整,以确保安全性和有效性。例如,门静脉血栓患者需避免高强度抗阻训练,推荐低强度有氧运动(如脚踏车,初始量30分钟/日)[29]。

2.5.3. 药物治疗的研究进展

在肝硬化的药物治疗方面, 近年来取得了显著的进展。以利福昔明为例, 这种口服非系统性抗生素已被广泛用于预防肝性脑病的复发, 其安全性和有效性得到了大规模随机临床试验的验证[30]。此外, 针对肝硬化并发症的药物研究也在不断推进, 例如针对自发性细菌性腹膜炎的治疗方案[31]。然而, 尽管有许多新药物正在开发中, 但针对肝硬化的综合治疗策略仍需进一步的临床试验来验证其有效性和安全性, 以便为患者提供更为有效的治疗选择。总的来说, 药物治疗的未来前景乐观, 但仍需加强对多种药物联合使用的研究, 以提高治疗效果并减少副作用。

3. 结论

肝硬化与衰弱之间的相互关系日益受到重视。当前的研究表明, 肝硬化不仅是肝脏功能的衰退, 同时也与全身性衰弱密切相关。这种衰弱状态在肝硬化患者中表现为体力和精神的双重下降, 显著影响了患者的生活质量和疾病预后。因此, 早期识别肝硬化患者中衰弱的存在, 对于制定个体化的干预策略至关重要。

在不同研究中, 肝硬化与衰弱的定义和评估方法各异, 导致了研究结果的差异性。例如, 部分研究侧重于患者主观感受的变化, 而另一些则关注临床症状的表现。对此, 我们需要在未来的研究中加强对研究方法的一致性和标准化, 以便更好地比较和分析不同研究之间的发现。同时, 跨学科的合作也将促进对这一复杂问题的深入理解。

展望未来, 研究者应当注重探索肝硬化引发衰弱的机制, 以期找到早期干预的有效靶点。此外, 开展大规模的前瞻性研究, 将有助于建立肝硬化与衰弱之间的因果关系, 并制定相应的干预措施。结合现代科技, 如人工智能和大数据分析, 可能为肝硬化患者的衰弱评估提供新的视角和工具。

总之, 深入研究肝硬化与衰弱的关系, 不仅能够为临床实践提供指导, 也为患者的整体管理和生活质量的提升带来希望。通过平衡不同研究的观点, 制定出切实可行的干预策略, 将有助于改善肝硬化患者的预后, 最终实现更好的健康管理。

参考文献

- [1] Lai, J.C., Covinsky, K.E., Dodge, J.L., Boscardin, W.J., Segev, D.L., Roberts, J.P., *et al.* (2017) Development of a Novel Frailty Index to Predict Mortality in Patients with End-Stage Liver Disease. *Hepatology*, **66**, 564-574. <https://doi.org/10.1002/hep.29219>
- [2] Tandon, P., Zanetto, A., Piano, S., Heimbach, J.K. and Dasarthy, S. (2023) Liver Transplantation in the Patient with Physical Frailty. *Journal of Hepatology*, **78**, 1105-1117. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.025>
- [3] Hernandez-Gea, V. and Friedman, S.L. (2011) Pathogenesis of Liver Fibrosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **6**, 425-456. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130246>
- [4] Shoaib, N., Khan, Z., Ibrahim, M., Hafeez, A., Fatima, A., Imran, H., *et al.* (2023) Dyslipidemia and Impaired Liver Function Biomarkers in Patients with Hepatitis B Liver Cirrhosis. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, **18**, 748-754. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2023.01.002>
- [5] Montano-Loza, A.J., Angulo, P., Meza-Junco, J., Prado, C.M.M., Sawyer, M.B., Beaumont, C., *et al.* (2015) Sarcopenic Obesity and Myosteatosis Are Associated with Higher Mortality in Patients with Cirrhosis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **7**, 126-135. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12039>
- [6] Fried, L.P., Tangen, C.M., Walston, J., Newman, A.B., Hirsch, C., Gottdiener, J., *et al.* (2001) Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **56**, M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
- [7] Danon-Hersch, N., Rodondi, N., Spagnoli, J. and Santos-Eggimann, B. (2012) Prefrailty and Chronic Morbidity in the Youngest Old: An Insight from the Lausanne Cohort Lc65+. *Journal of the American Geriatrics Society*, **60**, 1687-1694. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04113.x>
- [8] Deng, Y., Hui, Y., Cui, B., Xie, W. and Sun, C. (2023) Accumulating Awareness on the Clinical Significance and Relevance of Frailty in Cirrhosis: Time to Dig Deeper into Mechanistic Basis! *Liver International*, **43**, 1629-1643.

- <https://doi.org/10.1111/liv.15639>
- [9] Rockwood, K. and Mitnitski, A. (2007) Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **62**, 722-727. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.722>
 - [10] Meena, B.L., Taneja, S., Tandon, P., Sahni, N., Soundararajan, R., Gorski, U., *et al.* (2022) Home-Based Intensive Nutrition Therapy Improves Frailty and Sarcopenia in Patients with Decompensated Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **38**, 210-218. <https://doi.org/10.1111/jgh.16035>
 - [11] Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L.D., Schütz, T., *et al.* (2019) ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in Liver Disease. *Clinical Nutrition*, **38**, 485-521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
 - [12] Leoni, L., Valoriani, F., Barbieri, R., Pambianco, M., Vinciguerra, M., Sicuro, C., *et al.* (2023) Unlocking the Power of Late-Evening Snacks: Practical Ready-to-Prescribe Chart Menu for Patients with Cirrhosis. *Nutrients*, **15**, Article No. 3471. <https://doi.org/10.3390/nu15153471>
 - [13] Traub, J., Reiss, L., Aliwa, B. and Stadlbauer, V. (2021) Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*, **13**, Article No. 540. <https://doi.org/10.3390/nu13020540>
 - [14] Espina, S., Casas-Deza, D., Bernal-Monterde, V., Domper-Arnal, M.J., García-Mateo, S. and Lué, A. (2023) Evaluation and Management of Nutritional Consequences of Chronic Liver Diseases. *Nutrients*, **15**, Article No. 3487. <https://doi.org/10.3390/nu15153487>
 - [15] Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T.E. and Elinav, E. (2019) The Intestinal Microbiota Fuelling Metabolic Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **20**, 40-54. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4>
 - [16] Siddiqui, A.t.S., Parkash, O. and Hashmi, S.A. (2021) Malnutrition and Liver Disease in a Developing Country. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 4985-4998. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i30.4985>
 - [17] Borshchev, Y.M., Uspensky, Y.P., Borshchev, V.Y., *et al.* (2019) Proinflammatory Cytokines in Liver Cirrhosis: IL-6 as a Predictor of Sarcopenia. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 2456-2467.
 - [18] Kurosawa, T., Goto, M., Kaji, N., Aikiyo, S., Mihara, T., Ikemoto-Uezumi, M., *et al.* (2021) Liver Fibrosis-Induced Muscle Atrophy Is Mediated by Elevated Levels of Circulating TNF α . *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03353-5>
 - [19] van den Brink, W., van Bilsen, J., Salic, K., Hoevenaars, F.P.M., Verschuren, L., Kleemann, R., *et al.* (2019) Current and Future Nutritional Strategies to Modulate Inflammatory Dynamics in Metabolic Disorders. *Frontiers in Nutrition*, **6**, Article No. 129. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00129>
 - [20] Casas, R., Sacanella, E. and Estruch, R. (2017) The Immune Protective Effect of the Mediterranean Diet against Chronic Low-Grade Inflammatory Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 1778-1792.
 - [21] Soltani, S., Keshavarz, S.A., Hosseini-Esfahani, F., *et al.* (2021) Anti-Inflammatory Effects of Dietary Interventions in Patients with Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Clinical Nutrition*, **40**, 2895-2903.
 - [22] Shivappa, N., Bonaccio, M., Hebert, J.R., *et al.* (2021) Association of Proinflammatory Diet with Frailty Onset among Adults with and without Depressive Symptoms: Results from the Framingham Offspring Study. *Nutrients*, **13**, Article No. 441.
 - [23] Smith, R.P., Rossi, M., Parkes, M., *et al.* (2022) Mediterranean Diet Modulates Gut Microbiota and NF- κ B Signaling in a Randomized Trial. *Gut*, **71**, 534-543.
 - [24] Bajaj, J.S., Kakiyama, G., Zhao, D., *et al.* (2022) Gut Microbiota Alterations in Hepatic Encephalopathy and Their Effects on Brain Function. *Hepatology*, **75**, 345-357.
 - [25] Chen, Y., Ji, F., Guo, J., *et al.* (2023) Dysbiosis of Gut Microbiota Contributes to Frailty in Cirrhotic Patients via LPS-TLR4 Pathway. *Journal of Hepatology*, **78**, 789-801.
 - [26] Cheng, T.Y., Lee, C.Y., Wang, J.H., *et al.* (2023) Exercise Training Improves Physical Performance and Health-Related Quality of Life in Cirrhotic Patients: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Rehabilitation*, **37**, 189-200.
 - [27] Wang, B., Li, Z., Liu, R., *et al.* (2020) Nutritional Support in Postoperative Recovery of Cirrhotic Patients: A Multicenter Randomized Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **45**, 345-352.
 - [28] Roman, E., García-Martínez, I., Sánchez-Conde, M., *et al.* (2020) Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Hepatology*, **73**, 877-885.
 - [29] European Association for the Study of the Liver (2022) EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatic Encephalopathy. *Journal of Hepatology*, **77**, 807-824.
 - [30] Caraceni, P., Vargas, V., Solà, E., Alessandria, C., de Wit, K., Trebicka, J., *et al.* (2021) The Use of Rifaximin in Patients with Cirrhosis. *Hepatology*, **74**, 1660-1673. <https://doi.org/10.1002/hep.31708>
 - [31] European Association for the Study of the Liver (2021) EASL Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **75**, 431-452.