

## 肝移植术后神经系统及神经认知相关并发症的研究进展

苗晓蕾 吴延 吴安石

**【摘要】** 随着肝移植术后生存率的逐渐提高,术后神经系统及神经认知相关并发症成为研究关注的重要问题。相对于其他实体器官移植,肝移植术后神经系统并发症的发生率更高,且与患者的死亡密切相关。本文主要针对肝移植术后神经系统并发症、神经认知相关并发症以及引起这些并发症的危险因素进行综述,还探讨了如何评估、监测和预防这些并发症,以期为未来研究提供参考。

**【关键词】** 肝移植; 神经系统疾病; 脑卒中; 癫痫; 神经认知; 肝性脑病; 肝硬化; 弥散张量成像; 脑电图

**【中图分类号】** R617, R395.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2020)03-0018-07

**Research progress of nervous system and neurocognition-related complications after liver transplantation** Miao Xiaolei, Wu Yan, Wu Anshi. Department of Anesthesiology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University Beijing 100020, China

Corresponding authors: Wu Yan, Email: wuyan@bjcyh.com

Wu Anshi, Email: wuanshi88@163.com

**【Abstract】** The postoperative nervous system and neurocognition-related complications have become an important issue of research focus with the gradual increase of the survival rate after liver transplantation. Compared to other solid organ transplantation, the incidence of nervous system complications after liver transplantation is higher and closely related to death. This paper mainly overviewed the nervous system complications, neurocognition-related complications after liver transplantation and the risk factors inducing these complications. It also discussed how to evaluate, monitor, and prevent these complications in order to provide reference for future studies.

**【Key words】** Liver transplantation; Nervous system disease; Cerebral apoplexy; Epilepsy; Neurocognition; Hepatic encephalopathy; Liver cirrhosis; Diffusion tensor imaging; Electroencephalogram

原位肝移植目前仍是治疗急性肝衰竭、肝硬化等终末期肝病的唯一有效措施。引起急性肝衰竭的病因主要有药物性肝损伤、急性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎急性发作、布加综合征及疱疹病毒感染等。肝硬化的主要病因除了过量饮酒,还包括病毒感染、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic

steatohepatitis, NASH)相关代谢综合征等。

随着肝移植术后生存率逐渐提高,术后神经系统及神经认知相关并发症成为研究关注的重要问题。相对于其他实体器官移植,肝移植术后神经系统及神经认知相关并发症的发生率更高,为9%~42%,且与患者的死亡密切相关。大多数肝硬化患者术前合并的神

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.03.018

基金项目:北京市医管局“扬帆计划”(ZYLX201822)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科

作者简介:苗晓蕾,女,1987年生,博士,主治医师,研究方向为围手术期脑保护,Email: xiaoleimiaoabs@163.com

通信作者:吴延,男,1969年生,博士,主任医师,研究方向为心胸与器官移植手术麻醉学,Email: wuyan@bjcyh.com;吴安石,男,1965年生,博士,博士研究生导师,主任医师,研究方向为器官移植和心胸外科麻醉与器官保护,Email: wuanshi88@163.com

神经系统症状是由肝性脑病引起,因此,很长一段时间内术后神经系统并发症被认为是肝性脑病的后遗症。然而,术前不合并肝性脑病的患者术后也可能出现神经系统相关症状。因此,其他诸多原因(如术前存在尚未诊断的神经退行性疾病、全身麻醉、手术操作等),都可能与术后神经系统或神经认知相关并发症的发生有关。

本文主要针对肝移植术后神经系统并发症、神经认知相关并发症以及引起这些并发症的危险因素进行综述,还探讨了如何评估、监测和预防这些并发症,以期对未来研究提供参考。

## 1 肝移植术后神经系统并发症

### 1.1 脑卒中

终末期肝病患者术前往往由于肝脏合成凝血因子减少等原因存在严重的凝血功能紊乱。术中低血压、失血、电解质紊乱以及术后可能发生的多器官功能衰竭等也都是引起脑卒中的危险因素,可能导致患者颅内出血、硬膜下出血或者蛛网膜下腔出血<sup>[1]</sup>。同1例患者既可能发生出血性脑卒中也可能发生缺血性脑卒中。研究显示,终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分较高和性别为女性与缺血性脑卒中发生率高有关,而MELD评分较高及脑卒中史与出血性脑卒中发生率高有关<sup>[2]</sup>。由于肝移植受者以中老年为主,术前大多合并心脑血管疾病,围手术期颈动脉或颅内动脉血栓脱落也会引起脑卒中。肝移植术中门静脉开放时容易发生血流动力学紊乱,此时脑血流会进一步降低,如果患者术前存在颅内动脉狭窄,即使是无症状的,后果也会更加严重。另外,肝移植术后凝血功能状态的骤然改变也会导致机体凝血功能紊乱,如形成门静脉血栓等。肝硬化合并肝性脑病时脑血流自动调节功能紊乱,术后肝功能突然改善会加重这一紊乱,进而导致脑卒中<sup>[3-4]</sup>。一些研究也表明,高氨血症会使大脑低灌注的后果更加严重,加速脑卒中的发生<sup>[5]</sup>。

目前,脑成像相关检查,尤其是脑部MRI可发现缺血性脑卒中或者出血性脑卒中。即使在急性期,脑部MRI在没有任何对照增强剂的情况下,也可对缺血性脑卒中或者出血性脑卒中作出阳性诊断,因此,脑部MRI应作为肝移植术后脑卒中的首选检查方式。

### 1.2 癫痫

癫痫是肝移植术后常见的并发症之一,发生率高

达10%。肝移植术后癫痫发作有两个高峰期,第1个高峰期术后1周,约占总体发生率的50%,第2个高峰期术后5~16周,约占总体发生率的30%。癫痫发作的病因主要有免疫抑制剂的毒性作用、机体代谢紊乱、脑部结构性损伤以及中枢神经系统感染等<sup>[6]</sup>。癫痫发作可以是局部的,也可以是全身性的,如典型的强直-阵挛性发作。肝移植术后免疫抑制剂的使用引起的神经毒性是导致癫痫发作的常见病因,如钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI),既可引起癫痫全身性发作,也可引起局部性发作,一般预后良好<sup>[7]</sup>。减少药物剂量或停药后癫痫停止发作是主要的判断依据。然而,避免静脉使用环孢素及密切监测他克莫司血药浓度只能使其神经毒性引起的癫痫发作频率缓慢降低<sup>[8]</sup>。机体代谢紊乱引起癫痫发作主要见于低镁血症、低钙血症和低钠血症患者<sup>[9]</sup>。

脑电图(electroencephalogram, EEG)是诊断癫痫最重要的辅助检查。然而,发作间期患者的脑电图是正常的,没有癫痫放电的迹象,脑部MRI结果也可能正常。值得注意的是,肝移植术后常用的某些药物,如氟喹诺酮、 $\beta$ -内酰胺类抗生素(碳青霉烯类)、地西泮或曲马多,可通过降低癫痫的发作阈值,进而促进癫痫的发作。氨甲环酸是肝移植术中或术后常用的一种抗纤溶药物,在高浓度的时候可通过竞争性抑制甘氨酸受体引起癫痫发作<sup>[10]</sup>。

### 1.3 渗透性脱髓鞘综合征

渗透性脱髓鞘综合征(osmotic demyelination syndrome, ODS)是指中央脑桥以及脑桥外的神经元髓鞘溶解征<sup>[11]</sup>,是肝移植术后少见且特有的神经系统并发症,发生率为0.9%~3.0%<sup>[12]</sup>。ODS的具体发病机制尚不清楚,最常见的病理生理机制是快速纠正低钠血症时引起渗透压的突然改变,使得少突胶质细胞受损,进而导致神经元相对集中的脑桥部位的中枢神经系统脱髓鞘。肝硬化患者体内肌醇和其他有机渗透调节物质消耗殆尽,再加上机体多处于负氮平衡,合成有机渗透调节物质所需的必须氨基酸供给不足,使得机体不能调节渗透压的快速改变,因此,此类患者ODS的发生率较高<sup>[13]</sup>。ODS的临床表现多样,可以表现为脑病或者谵妄,也可能表现为典型的假性延髓麻痹伴四肢瘫痪<sup>[11]</sup>。若肝移植术后,受者出现不能讲话或不能吞咽时需考虑是否发生ODS,可行MRI检查以协助诊断。已有文献针对肝移植术后并发ODS的危险因素进行了综述,术前血清钠<125 mmol/L、

短时间内血清钠变化幅度大、术中液体正平衡以及肝移植术后发生出血性并发症等都是 ODS 发生的危险因素<sup>[11]</sup>。针对这些危险因素可以采取相应的预防措施。研究显示,在移植等待期,如果血清钠 <125 mmol/L,及时纠正可以预防 ODS 的发生;但若纠正速率 >1~2 mmol/h 或 12 mmol/d 会加速 ODS 的发生。目前,指南建议血清钠的纠正速率不得 >10 mmol/d<sup>[14]</sup>。有研究者认为,在 MELD 评分系统中纳入血清钠这一指标使得血清钠低的患者更易获得供肝,亦导致 ODS 的发生率增加。研究也显示, MELD 评分 >11 分且伴有低钠血症的患者生存率较高<sup>[15]</sup>。另外,其他引起高渗血症的原因,如高血糖等,在没有血清钠变化的情况下也可引起 ODS<sup>[16]</sup>。他克莫司也可在不改变血清钠的情况下引起中央脑桥髓鞘。需要注意的是,尽管 ODS 的症状多样,近年来其预后也有了很大的改善,即使是严重的四肢瘫痪也可能预后良好<sup>[17]</sup>。

#### 1.4 可逆性后部脑病综合征

可逆性后部脑病综合征 (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 也是肝移植术后一种常见的神经系统并发症,发生率为 0.5%~7.0%<sup>[18-19]</sup>。美国的一项回顾性研究显示,1 923 例肝移植受者中,有 19 例 (0.98%) 术后发生 PRES,占术后神经系统总并发症的 5%<sup>[20]</sup>。

PRES 临床表现包括视觉障碍、感觉异常、头痛、失眠、不同程度的意识改变以及癫痫 (包括癫痫持续状态) 等<sup>[18]</sup>。脑血流自动调节功能丧失、内皮细胞功能紊乱或平均动脉压 >150 mmHg (10 mmHg=1.33 kPa) 超过脑血流自动调节的阈值等原因引起的血管源性脑水肿是引起该病的病理生理学机制<sup>[21-22]</sup>。肝移植术后发生 PRES 主要是由 CNI 的使用引起内皮细胞功能紊乱导致<sup>[23]</sup>。由于脑血流自动调节功能丧失,脑灌注压与动脉收缩压呈线性相关。因此,降低动脉压、去除诱发因素以及联合使用抗癫痫药物可以迅速改善 PRES 的症状。在没有皮层受累以及出血性并发症的情况下,在数周之内即可达到良好的预后,数月后即可停用抗癫痫药物<sup>[20]</sup>。值得注意的是,肝移植术后使用 CNI 时,即使没有高血压,也可能发生 PRES。另外,肾功能不全、酒精性肝病或低镁血症均是引起 PRES 的相关危险因素<sup>[18,20]</sup>。

脑部 MRI 是一项重要的诊断措施,典型的改变是大脑半球白质,尤其是顶枕部区域,T2 信号以及液体低衰减反转恢复加权序列呈对称性高强度。一些

不典型的特征,包括皮质受累或不对称性病变,在以往研究中也发现,但这些特征一般不会单独出现。仅有不足 50% 的 PRES 患者 CT 检查显示出轻微的低密度改变。因此,即使 CT 检查正常也不能排除 PRES,应进一步行 MRI 检查。

#### 1.5 中枢神经系统感染以及脑脓肿

由于使用免疫抑制剂,5%~10% 的患者在肝移植术后会发生机会致病菌的感染,进而导致中枢神经系统感染<sup>[24]</sup>。引起脑炎或脑膜炎常见的病原体是疱疹病毒科,即巨细胞病毒和单纯疱疹病毒。最近研究显示在疱疹病毒科中,人类疱疹病毒 -6 型可能与肝移植术后脑炎的发生有关<sup>[25]</sup>,临床症状包括发热以及红斑疹。JC 病毒感染可引起进行性的多灶性脑白质病变,也可能引起中枢神经系统感染。李斯特菌以及真菌感染也常常引起脑膜炎<sup>[26]</sup>。肝移植术后并发脑脓肿时需考虑是否存在曲霉菌或诺卡菌感染。有研究显示,结核分枝杆菌感染也可能引起脑膜炎,戊型肝炎病毒作为病原体可引起包括脑炎在内的多种神经系统并发症<sup>[27]</sup>。

#### 1.6 重症监护室获得性肌无力

在重症监护室 (intensive care unit, ICU) 住院期间,高达 80% 的患者可出现 ICU 获得性肌无力<sup>[28]</sup>。除了严重的神经病变导致的肌无力以外,肝移植术后 ICU 获得性肌无力还可能继发于多器官功能衰竭或严重的系统性炎症反应,或者由以前存在的神经病变或肌少症术后失代偿引起。由于术中体位异常引起的机械性神经损伤目前已少见。

## 2 肝移植术后神经认知相关并发症

大多数肝移植术前存在神经认知功能紊乱的患者在术后数月内认知功能都会得到改善<sup>[19,29]</sup>。然而,仍有一部分患者在肝移植术后出现持续的认知功能障碍,甚至在数年后仍然存在<sup>[30-32]</sup>。约 2/3 的终末期肝硬化患者在肝移植术前存在不同程度的认知功能异常,其中约 20% 的患者即使术前未合并肝性脑病且术后肝功能正常,仍长期存在认知功能障碍。引起肝移植术后认知功能损害的原因尚不明确,CNI 的使用可能是病因之一<sup>[33]</sup>。

由于所有的神经系统功能检查均正常,神经认知相关并发症一般在患者生活质量受到影响后才会被考虑或者由亲属发现。神经认知功能障碍一般通过大量的认知相关心理量表进行评估。EEG 监测、不同的

MRI 技术以及正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 可以显示出相应的改变<sup>[30,34]</sup>。EEG 和 PET 检查显示出肝移植术后患者肝性脑病得到明显改善<sup>[30,35]</sup>。MRI 监测技术包括常规 MRI、磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS)、弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 以及功能 MRI (functional MRI, fMRI) 技术均可以显示出术前肝性脑病引起的大脑异常、术后相关异常的改善或持续存在的大脑异常<sup>[36-42]</sup>。例如, MRS 显示基底神经节中 T1 高信号、皮质脊髓束中白质改变、磁化传递率在肝移植术后数月后都会逐渐正常。DTI 显示平均弥散系数在肝移植术后有所降低, 意味着随着肝功能的改善, 血管源性水肿也得到矫正。fMRI 监测也显示肝移植术后神经系统之前的异常改变均得到改善<sup>[36,38,41]</sup>。然而, 也有一些研究显示肝移植术后存在持续的神经系统异常, 如常规 MRI 显示患者脑容积缩小, MRS 中 N-乙酰天冬氨酸/肌酐的比值降低, 这些都提示患者存在脑损伤或脑萎缩。某些患者中, DTI 显示各向异性分数持续降低, 表明患者存在轴突变性<sup>[38]</sup>。虽然使用 CNI 可能对神经心理学测量的结果产生干扰, 但 MRI 检查中仍显示此类患者有脑萎缩<sup>[33]</sup>。

### 3 肝移植术后神经系统及神经认知相关并发症的危险因素

明确相关危险因素可以有针对性地提出预防措施, 进而改善肝移植受者的预后。一项回顾性研究显示, 术前 1 周感染是引起术后神经系统并发症的独立危险因素<sup>[43]</sup>。另一项对照研究显示, 295 例肝移植受者中, 近一半在术后 30 d 内显示出神经系统的异常, 相关的危险因素包括年龄 <29 岁或 >60 岁、体质量指数 (body mass index, BMI)  $\leq 21.6 \text{ kg/m}^2$  或  $\geq 27.6 \text{ kg/m}^2$ 、肝性脑病、术后 7 d 时他克莫司血药浓度  $\geq 8.9 \text{ ng/mL}$  以及腹腔感染等<sup>[44]</sup>。

#### 3.1 肝性脑病

很多肝移植患者术前存在肝性脑病, 因此也表现出神经系统症状<sup>[3,45]</sup>。症状明显的肝性脑病很容易被发现, 轻微型肝性脑病 (minimal hepatic encephalopathy, MHE) 往往表现为轻微神经系统损害、执行功能障碍、失用症甚至更轻微的异常, 只能通过神经心理学测试发现, 因此, 术前容易漏诊。即使肝移植术后肝性脑病的症状消失, 受者是否存在

后遗症也尚不明确<sup>[45]</sup>。目前, 有两点支持肝性脑病可能存在后遗症, 一是神经系统损害与之前暴发性肝衰竭肝性脑病有关<sup>[46-47]</sup>; 二是尿素循环障碍导致血氨升高与长期的神经功能损害有关<sup>[48]</sup>。

另外, NASH 的相关危险因素, 如糖尿病、高血压、肥胖症以及血脂异常等, 也是引起认知功能损害的危险因素<sup>[49]</sup>。研究显示, 酒精性肝硬化的患者相比于其他原因导致肝硬化的患者更容易发生严重的神经认知功能损害, 而且脑部 MRI 显示皮层损伤更严重<sup>[50]</sup>。最近研究显示, NASH 的患者存在早期脑萎缩, 可能与大脑过早老化有关<sup>[49]</sup>。另外, 一项大型的流行病学研究显示, 丙型肝炎病毒感染导致阿尔茨海默症、帕金森病等神经退行性疾病的风险增加, 使用抗病毒药物治疗能否逆转脑功能的异常仍存在争议<sup>[51]</sup>。

#### 3.2 麻醉、手术及 ICU 相关因素

术前没有肝性脑病的患者术后仍可能发生神经系统功能损害, 因此, 全身麻醉、手术操作、ICU 相关因素也可能是发病的危险因素<sup>[52-53]</sup>。术后认知功能障碍、镇静药的残余作用和术后谵妄之间存在着共同的病理生理机制, 即系统性炎症反应。急性肝衰竭或肝硬化的患者术前往往已经存在系统性炎症反应, 手术等操作导致炎症反应进一步加剧。因此, 手术时间长短、手术相关并发症、感染以及术前机械通气时间均是引起术后认知功能障碍的相关危险因素<sup>[34]</sup>。研究显示, 肝硬化患者并发感染后可显示出长期的认知功能损害<sup>[54]</sup>。

## 4 肝移植术后神经系统及神经认知相关并发症的评估、监测和预防

#### 4.1 评估

肝移植术后一旦怀疑出现神经系统或认知功能障碍就应行相关病因检查。首先排除一些常见并发症。CT 或 MRI 可明确是否有脑卒中。脑部 MRI 适用于排除某些神经系统并发症, 如脑卒中、PRES、中枢神经系统感染, 但不能依赖 MRI 来诊断是否有其他类型的并发症。当出现发热或其他炎症症状时, 应排除有否中枢神经系统感染, 可行腰椎穿刺脑脊液明确是否存在脑炎或脑膜炎以及感染的病原菌类型。EEG 可排除有否癫痫以及代谢或药物引起的脑病。肝移植术后血氨水平升高或存在持续的门体分流时, 患者可能一直存在肝性脑病。因此, 检测血氨是首要步骤之一。当患者离开 ICU 时需行神经心理学测试, 可以

区分是哪一种类型的认知功能障碍,如肝性脑病、血管性痴呆、抑郁症或阿尔兹海默症。如果怀疑是神经退行性疾病,应进行病因学检测,如腰椎穿刺脑脊液寻找生物学标志物,或行 PET 检查等。

#### 4.2 监测

肝移植术中,患者的大脑自动调节功能紊乱进一步加剧,此时脑部灌注压取决于平均动脉压与颅内压的差值。为了避免术中低血压等因素引起脑部低灌注进一步加剧脑损害,监测脑灌注及脑氧供情况显得尤为重要。常规颅内置管测压的方式在术中不宜实施且有诸多风险,可采用其他替代监测措施,如经颅多普勒或近红外光谱技术,可以了解脑血流和脑氧供情况。此外,EEG 监测也可为脑灌注情况提供参考。

有研究已经开始使用 DTI 技术,这项检测普及较广泛而且可以提供有关病理生理学方面的重要信息。有研究显示,DTI 检查可为心脏骤停或脑外伤等导致的急性脑损伤的预后提供比较确切的信息,具有广阔的应用前景。

#### 4.3 预防

目前尚无由专业医师学会制定的用于预防肝移植术后神经系统或神经认知并发症的相关措施。由于许多患者术前可能就存在未被诊断出来的神经认知功能损害,因此,术前进行系统的神经系统评估是重要的。脑成像技术,尤其是 MRI,可以发现广泛的血管源性白质病或脑萎缩。神经心理学量表测试可以诊断某种神经退行性疾病。目前,生物标志物用于神经退行性疾病的诊断也越来越频繁。另外,小限度的检查是可行的,但广泛的病原学检查会导致肝移植的时间延后,可能会对患者的预后产生不良影响。

## 5 小结

相对于其他实体器官移植,肝移植术后神经系统及神经认知相关并发症的发生率较高。目前首要的是明确引起这些并发症的原因及危险因素,并采取相应的监测和预防措施以改善肝移植术后神经系统预后。因此,未来对引起这些并发症的相关病理生理学机制进行深入研究非常有必要。

#### 参考文献:

- [1] FELTRACCO P, CAGNIN A, CAROLLO C, et al. Neurological disorders in liver transplant candidates: pathophysiology and clinical assessment[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2017, 31(3): 193-206. DOI: 10.1016/j.ttre.2017.02.006.
- [2] CHUNG MS, KIM HS, LIM YS, et al. Clinical impact of preoperative brain MR angiography and MR imaging in candidates for liver transplantation: a propensity score-matching study in a single institution[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(8): 3532-3541. DOI: 10.1007/s00330-017-4741-z.
- [3] MAGGI DC, BORGONOVO A, BANSHO ET, et al. Serial assessment of hepatic encephalopathy in patients hospitalised for acute decompensation of cirrhosis[J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(2): 331-337. DOI: 10.1016/j.aohep.2018.11.002.
- [4] ROMERO- GÓMEZ M, MONTAGNESE S, JALAN R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(2): 437-447. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.09.005.
- [5] BJERRING PN, BJERRUM EJ, LARSEN FS. Impaired cerebral microcirculation induced by ammonium chloride in rats is due to cortical adenosine release[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(6): 1137-1143. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.034.
- [6] DERLE E, KIBAROĞL US, ÖCAL R, et al. Seizure as a neurologic complication after liver transplant[J]. *Exp Clin Transplant*, 2015, 13 (Suppl 1): 323-326. DOI: 10.6002/ect.mesot2014.p176.
- [7] CHOI EJ, KANG JK, LEE SA, et al. New-onset seizures after liver transplantation: clinical implications and prognosis in survivors[J]. *Eur Neurol*, 2004, 52(4): 230-236. DOI: 10.1159/000082163.
- [8] AMODIO P, BIANCARDI A, MONTAGNESE S, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation[J]. *Dig Liver Dis*, 2007, 39(8): 740-747. DOI: 10.1016/j.dld.2007.05.004.
- [9] WSZOLEK ZK, STEG RE. Seizures after orthotopic liver transplantation[J]. *Seizure*, 1997, 6(1): 31-39. DOI: 10.1016/s1059-1311(97)80050-7.
- [10] LECKER I, WANG DS, KANESHWARAN K, et al. High concentrations of tranexamic acid inhibit ionotropic glutamate receptors[J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(1): 89-97. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001665.
- [11] CRISMALE JF, MELIAMBRO KA, DEMARIA S JR, et al. Prevention of the osmotic demyelination syndrome after liver transplantation: a multidisciplinary perspective[J]. *Am J Transplant*, 2017, 17(10): 2537-2545. DOI: 10.1111/ajt.14317.
- [12] SINGH TD, FUGATE JE, RABINSTEIN AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(12): 1443-1450. DOI: 10.1111/ene.12571.

- [13] MORARD I, GASCHE Y, KNETEMAN M, et al. Identifying risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis after liver transplantation: a case-control study[J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20(2): 287-295. DOI: 10.1007/s12028-013-9928-9.
- [14] HOORN EJ, ZIETSE R. Diagnosis and treatment of hyponatremia: compilation of the guidelines[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1340-1349. DOI: 10.1681/ASN.2016101139.
- [15] SHARMA P, SCHAUBEL DE, GOODRICH NP, et al. Serum sodium and survival benefit of liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(3): 308-313. DOI: 10.1002/lt.24063.
- [16] DONNELLY H, CONNOR S, QUIRK J. Central pontine myelinolysis secondary to hyperglycaemia[J]. *Pract Neurol*, 2016, 16(6): 493-495. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001389.
- [17] LOUIS G, MEGARBANE B, LAVOUÉ S, et al. Long-term outcome of patients hospitalized in intensive care units with central or extrapontine myelinolysis\*[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(3): 970-972. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318236f152.
- [18] FUGATE JE, RABINSTEIN AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(9): 914-925. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8.
- [19] BERNHARDT M, PFLUGRAD H, GOLDBECKER A, et al. Central nervous system complications after liver transplantation: common but mostly transient phenomena[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(2): 224-232. DOI: 10.1002/lt.24035.
- [20] CRUZ RJ JR, DIMARTINI A, AKHAVANHEIDARI M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in liver transplant patients: clinical presentation, risk factors and initial management[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(8): 2228-2236. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04048.x.
- [21] BARTYNSKI WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(6): 1036-1042. DOI: 10.3174/ajnr.A0928.
- [22] BARTYNSKI WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(6): 1043-1049. DOI: 10.3174/ajnr.A0929.
- [23] OLLIVIER M, BERTRAND A, CLARENÇON F, et al. Neuroimaging features in posterior reversible encephalopathy syndrome: a pictorial review[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 373: 188-200. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.007.
- [24] PEDERSEN M, SEETHARAM A. Infections after orthotopic liver transplantation[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(4): 347-360. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.07.004.
- [25] PHAN TL, LAUTENSCHLAGER I, RAZONABLE RR, et al. HHV-6 in liver transplantation: a literature review[J]. *Liver Int*, 2018, 38(2): 210-223. DOI: 10.1111/liv.13506.
- [26] CHARLIER C, PERRODEAU É, LECLERCQ A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(5): 510-519. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7.
- [27] DALTON HR, VAN EIJK JJJ, CINTAS P, et al. Hepatitis E virus infection and acute non-traumatic neurological injury: a prospective multicentre study[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(5): 925-932. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.010.
- [28] JOLLEY SE, BUNNELL AE, HOUGH CL. ICU-acquired weakness[J]. *Chest*, 2016, 150(5): 1129-1140. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.045.
- [29] GREENHILL C. Liver transplantation: long-term cognitive function improved in MHE after liver transplantation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(3): 126. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.17.
- [30] CAMPAGNA F, MONTAGNESE S, SCHIFF S, et al. Cognitive impairment and electroencephalographic alterations before and after liver transplantation: what is reversible? [J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(8): 977-986. DOI: 10.1002/lt.23909.
- [31] FINEBERG SK, WEST A, NA PJ, et al. Utility of pretransplant psychological measures to predict posttransplant outcomes in liver transplant patients: a systematic review[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2016, 40: 4-11. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2016.01.006.
- [32] ACETO P, PERILLI V, LAI C, et al. Postoperative cognitive dysfunction after liver transplantation[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2015, 37(2): 109-115. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2014.12.001.
- [33] PFLUGRAD H, TRYC AB, GOLDBECKER A, et al. Hepatic encephalopathy before and neurological complications after liver transplantation have no impact on the employment status 1 year after transplantation[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(10): 519-532. DOI: 10.4254/wjh.v9.i10.519.
- [34] PEGUM N, CONNOR JP, FEENEY GF, et al. Neuropsychological functioning in patients with alcohol-related liver disease before and after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2011, 92(12): 1371-1377. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182375881.

- [35] SENZOLO M, PIZZOLATO G, FERRONATO C, et al. Long-term evaluation of cognitive function and cerebral metabolism in liver transplanted patients[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(4): 1295-1296. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.03.087.
- [36] CHAVARRIA L, ALONSO J, GARCÍA-MARTÍNEZ R, et al. Biexponential analysis of diffusion-tensor imaging of the brain in patients with cirrhosis before and after liver transplantation[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(8): 1510-1517. DOI: 10.3174/ajnr.A2533.
- [37] ISHIHARA T, ITO M, NIIMI Y, et al. Clinical and radiological impact of liver transplantation for brain in cirrhosis patients without hepatic encephalopathy[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(11): 2341-2347. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.08.015.
- [38] LIN WC, CHOU KH, CHEN CL, et al. Longitudinal brain white matter alterations in minimal hepatic encephalopathy before and after liver transplantation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e105887. DOI: 10.1371/journal.pone.0105887.
- [39] CHENG Y, HUANG L, ZHANG X, et al. Liver transplantation nearly normalizes brain spontaneous activity and cognitive function at 1 month: a resting-state functional MRI study[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(4): 979-988. DOI: 10.1007/s11011-015-9657-1.
- [40] ZHANG XD, CHENG Y, POON CS, et al. Long-and short-range functional connectivity density alteration in non-alcoholic cirrhotic patients one month after liver transplantation: a resting-state fMRI study[J]. *Brain Res*, 2015, 1620: 177-187. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.04.046.
- [41] CHENG Y, HUANG LX, ZHANG L, et al. Longitudinal intrinsic brain activity changes in cirrhotic patients before and one month after liver transplantation[J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(2): 370-377. DOI: 10.3348/kjr.2017.18.2.370.
- [42] CHENG Y, ZHANG G, SHEN W, et al. Impact of previous episodes of hepatic encephalopathy on short-term brain function recovery after liver transplantation: a functional connectivity strength study[J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(1): 237-249. DOI: 10.1007/s11011-017-0155-5.
- [43] FU KA, DINORCIA J, SHER L, et al. Predictive factors of neurological complications and one-month mortality after liver transplantation[J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 275. DOI: 10.3389/fneur.2014.00275.
- [44] WU SY, CHEN TW, FENG AC, et al. Comprehensive risk assessment for early neurologic complications after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(24): 5548-5557. DOI: 10.3748/wjg.v22.i24.5548.
- [45] WEISS N, JALAN R, THABUT D. Understanding hepatic encephalopathy[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(2): 231-234. DOI: 10.1007/s00134-017-4845-6.
- [46] YOU DD, CHOI GS, KIM JM, et al. Long-term outcomes for liver transplant recipients in terms of hepatic encephalopathy[J]. *Transplant Proc*, 2017, 49(6): 1425-1429. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.02.054.
- [47] ALLAMPATI S, MULLEN KD. Does overt hepatic encephalopathy cause persistent cognitive defects even after successful liver transplantation? [J]. *Liver Transpl*, 2014, 20(8): 874-875. DOI: 10.1002/lt.23938.
- [48] WEISS N, MOCHEL F, RUDLER M, et al. Peak hyperammonemia and atypical acute liver failure: the eruption of an urea cycle disorder during hyperemesis gravidarum[J]. *J Hepatol*, 2018, 68(1): 185-192. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.009.
- [49] WEINSTEIN G, ZELBER-SAGI S, PREIS SR, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with lower brain volume in healthy middle-aged adults in the framingham study[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(1): 97-104. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3229.
- [50] AHLUWALIA V, WADE JB, MOELLER FG, et al. The etiology of cirrhosis is a strong determinant of brain reserve: a multimodal magnetic resonance imaging study[J]. *Liver Transpl*, 2015, 21(9): 1123-1132. DOI: 10.1002/lt.24163.
- [51] WU WY, KANG KH, CHEN SL, et al. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease[J]. *J Viral Hepat*, 2015, 22(10): 784-791. DOI: 10.1111/jvh.12392.
- [52] SAKUSIC A, O'HORO JC, DZIADZKO M, et al. Potentially modifiable risk factors for long-term cognitive impairment after critical illness: a systematic review[J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(1): 68-82. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.005.
- [53] MONK TG, WELDON BC, GARVAN CW, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1): 18-30. DOI: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e.
- [54] MERLI M, LUCIDI C, PENTASSUGLIO I, et al. Increased risk of cognitive impairment in cirrhotic patients with bacterial infections[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(2): 243-250. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.012.

(收稿日期: 2020-02-02)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)