

肝移植围手术期脑卒中的研究进展

赖曼 栗光明

【摘要】 肝移植是目前治疗终末期肝病的标准手段之一，随着手术技术的发展以及围手术期管理的优化，肝移植术后并发症的发生率有所下降，但围手术期神经系统并发症仍较为常见，其中脑卒中的发生率差异较大，病因复杂多样，且起病隐匿、进展迅速、病死率高。对肝移植围手术期脑卒中进行早期识别及诊断，及时进行有效治疗，对于改善患者预后具有重要意义。因此，本文就肝移植围手术期脑卒中的概念、发生情况、危险因素、诊断、治疗及预防进行综述，探讨肝移植围手术期脑卒中的研究进展，以期为肝移植围手术期脑卒中的诊治提供参考。

【关键词】 肝移植；围手术期；脑卒中；脑梗死；脑出血；神经系统并发症；血栓；感染

【中图分类号】 R617, R743 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 05-0020-07

Research progress on perioperative stroke in liver transplantation Lai Man, Li Guangming. Department of Intensive Care, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China
Corresponding author: Li Guangming, Email: liguangming917@163.com

【Abstract】 Liver transplantation is one of the standard treatments for end-stage liver disease. With the development of surgical techniques and the optimization of perioperative management, the incidence of complications after liver transplantation has decreased, but perioperative neurological complications are still relatively common. The incidence of stroke varies greatly, with complex causes, as well as insidious onset, rapid progression and high fatality. Early identification and diagnosis of perioperative stroke after liver transplantation and timely effective treatment are of great significance for improving the prognosis of patients. Therefore, this article reviews the concept, occurrence, risk factors, diagnosis, treatment and prevention of perioperative stroke after liver transplantation, and explores the research progress of perioperative stroke after liver transplantation, in order to provide a reference for the diagnosis and treatment of perioperative stroke after liver transplantation.

【Key words】 Liver transplantation; Perioperative period; Stroke; Cerebral infarction; Cerebral hemorrhage; Neurological complication; Thrombosis; Infection

肝移植已成为危重肝病患者的主要治疗方法。与肾脏、心脏等其他实体器官移植相比，肝移植术后神经系统并发症发生率较高，报道的发生率差异较大，为8%~71%^[1-3]。常于术后2周内出现，症状主要表现为谵妄、妄想、幻觉、躁狂、焦虑、睡眠障碍及认

知障碍，大部分神经功能障碍是可逆的，对患者长期生存影响较小^[2,4]。肝移植术后脑卒中也属于肝移植围手术期神经系统并发症之一，虽然发生率不高，但往往病情进展迅速、病死率高，因此应对此提高认知及警惕。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024046

基金项目：北京市自然科学基金面上项目（7222096）；“扬帆计划”重点培育专业-肝脏外科（ZYLX202124）

作者单位：100069 北京，首都医科大学附属北京佑安医院重症医学科

作者简介：赖曼（ORCID 0000-0001-8813-4123），硕士，主治医师，研究方向为肝衰竭的器官支持及肝移植围手术期管理，Email: laiman0703@163.com

通信作者：栗光明（ORCID 0000-0003-3856-5667），博士，主任医师，研究方向为肝移植，Email: liguangming917@163.com

1 肝移植围手术期脑卒中的概念

围手术期脑卒中可定义为术中或术后30 d内发生的任何栓塞、血栓或出血性脑血管事件,伴有运动、感觉或认知功能障碍,持续至少24 h。与非围手术期脑卒中一样,大多数围手术期脑卒中是缺血性而非出血性^[5]。典型的临床表现与非围手术期患者的临床表现类似,但也有部分患者症状不典型,例如无症状性脑梗死,有时称为隐性脑卒中,比显性脑卒中更常见,是临床上难以发现的急性缺血事件,通常需要通过脑成像来识别,并且与认知能力下降、痴呆、脑卒中风险和病死率增加有关^[6-8]。而对于肝移植受者术后无症状性脑梗死的发生率无明确报道,对肝移植受者远期预后的影响也不明确。

2 肝移植围手术期脑卒中的发生情况

目前普遍认为接受紧急手术或某些类型的外科手术(胸部、头颈部、腹腔内、血管、移植、骨科)的患者风险较高,报道的肝移植术后脑卒中的发生率为1.2%~7.0%,脑梗死多发生在术后1周内,脑出血多发生在术后1个月内,迟发颅内出血常与全身性曲霉感染有关,肝移植围手术期脑卒中患者且往往预后凶险,病死率极高^[9-11]。

徐庆祥等^[12]回顾性分析166例肝移植受者,28例发生神经系统并发症,发生率为16.9%,其中脑出血2例,经手术处理后均死亡。Colombari等^[13]纳入269例肝移植受者,13例发生脑卒中,其中术后即刻(1~30 d)、术后早期(31~180 d)、术后晚期(180 d后)分别为6例、4例、3例,缺血性和出血性事件的发生率相同。Wang等^[14]纳入75例肝移植受者,其中5例受者术后40 d内(1~37 d,平均4 d)出现脑出血,4例行手术治疗者均死亡,病死率高达80%。石德金等^[15]回顾性分析454例肝移植受者的临床资料,12例(2.64%)发生脑出血。Bernhardt等^[16]统计了136例肝移植受者,5例出现脑卒中,分别为蛛网膜下腔出血2例,脑出血2例,脑梗死1例,发生时间为术后2~24 d,最终4例死亡,死亡时间为脑卒中后1~12 d。Gao等^[11]收集1 836例成人肝移植受者资料,发现36例(2.0%)在术后30 d内出现术后脑出血,30 d病死率为48.3%。Kim等^[17]纳入3 487例肝移植受者,术前6个月内均进行了神经血管影像学检查,其中未破裂颅内动脉瘤的发生率为5.4%,术

后1年内蛛网膜下腔出血和出血性脑卒中的发生率分别为0.5%和1.6%。

3 肝移植围手术期发生脑卒中的危险因素

围手术期脑卒中的常见危险因素包括高龄、脑血管疾病史、缺血性心脏病、充血性心力衰竭、心房颤动和肾脏疾病^[18]。围手术期低血压、新发心房颤动、反常栓塞和出血也与围手术期脑卒中密切相关^[19]。围手术期出血性脑卒中很少见,可能与未控制的高血压和抗血栓药物的使用,以及再灌注损伤和过度灌注综合征有关。而肝移植受者其术后脑卒中发病病因更为复杂多样。

3.1 术前因素

3.1.1 患者性别、年龄、既往病史 Gallagher等^[20]发现女性患者是肝移植术后脑出血发病的危险因素。移植时年龄较大与移植后病死率较高相关,年龄相关性疾病的发生率也更高^[21]。年龄相关的脑微血管病变是脑卒中发生的强有力的预测因素,有研究者对年龄≥65岁的肝移植受者进行筛查,均发现脑微血管病变,神经系统并发症显著增高^[22]。高胆固醇血症、糖尿病、心房颤动和高血压脑血管疾病也可增加肝移植受者围手术期脑卒中的发生率,其中既往脑卒中史是围手术期发生脑卒中的危险因素,一般建议择期手术应在既往脑卒中后至少推迟6个月,最好可推迟9个月以后,以降低患者围手术期脑卒中的风险^[23-25]。

3.1.2 术前疾病状态 慢性肝病患者合并心房颤动、结构性心肌改变、凝血功能异常、神经系统微血管病变、动脉粥样硬化,均为脑卒中发生的高危因素^[26]。肝纤维化被认为是缺血性脑卒中的危险因素,纤维化-4(fibrosis-4, FIB-4)指数是临床常用的预测严重肝纤维化的指标,研究发现FIB-4指数与急性缺血性脑卒中患者的心房颤动独立相关^[27],可用于预测肝纤维化合并缺血性脑卒中后抑郁症^[28]。术前患者肝病的严重程度可能与术后脑卒中的发生率相关。肝硬化可能导致凝血异常,增加出血风险,也可能出现血栓并发症,肝硬化可显著增加蛛网膜下腔出血和颅内出血的风险。术前肝功能Child分级C级可作为肝移植术后并发脑出血的独立危险因素^[15]。移植前终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、

胆红素较高,凝血酶原时间国际标准化比值、血清纤维蛋白原水平较低为肝移植术后脑出血的危险因素^[15,20]。

患者原发病与肝移植术后脑卒中中也有关系,如酒精性肝病会引起多种组织损伤,严重影响神经系统、消化系统和心血管系统。酒精还可能在糖尿病、出血性脑卒中的发病机制中发挥作用^[29]。据报道,酒精性肝硬化与皮质、基底神经节、脑桥和小脑的脑出血有关,但与髓质出血无关^[30]。代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)患者脑卒中风险明显增加,发生率为5.04%^[31-34]。一方面 MAFLD通过胰岛素抵抗、血脂异常、炎症反应、氧化应激、血管活性和血栓形成因子、肠道衍生因子和线粒体功能障碍及其相互作用,促进或加速动脉粥样硬化的形成,导致脑卒中事件的发生;另一方面 MAFLD引起的肝功能障碍可以通过影响凝血蛋白、脂蛋白和炎症相关因子的合成,导致血栓性血管疾病^[33]。近年来研究表明丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染可能影响高血压和心脑血管疾病的发生发展,HCV感染者心脑血管疾病的发生率与年龄增长和肝纤维化进展相关,而性别和 HCV 基因型与心脑血管疾病无相关性^[35]。癌症和脑卒中之间的关联已得到充分证实,新诊断的癌症患者发生缺血性和出血性脑卒中的风险增加,5%~10%的脑卒中患者患有活动性癌症,所有癌症都涉及,肝脏的恶性肿瘤也可增加患者脑出血风险,主要是高凝状态可能导致动脉和静脉脑血栓栓塞^[36-37]。

术前存在脑血管发育异常、脑血管畸形、颅内动脉瘤等情况也与脑卒中有关。终末期肝病患者的未破裂颅内动脉瘤的发生率高于普通人群,主要是由于存在的炎症反应改变削弱了脑动脉壁,加速了动脉瘤的形成,且患者大脑自动调节能力受损,围手术期循环不稳定状态下,可能导致脑出血的发生^[38-39]。也有回顾性队列研究发现,虽然肝移植受者及健康对照组的脑动脉瘤发生率接近(分别为3.1%和3.8%),但肝移植受者中前交通动脉和上小脑动脉的动脉瘤更为常见,这种定位的动脉瘤破裂风险更高。

术前合并感染也可导致急性脑卒中的发生,包括细菌、真菌、寄生虫和病毒感染。可能机制包括直接侵袭动脉壁或内皮病变(如梅毒、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒);诱导细胞因子(肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-2)加速动脉粥

样硬化(如疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、肺炎支原体);激活血小板活化、脱水引起的心脏心律失常(流感病毒、下呼吸道感染等)^[40-42]。一项227例连续肝移植手术的回顾性研究发现,移植前1周感染是移植后缺血性脑卒中发生的独立危险因素^[10]。

3.2 术中因素

肝移植手术时间长,术中失血、失液量大,输注大量血制品,血流动力学变化大,也可导致肝移植受者围手术期脑卒中的发生^[12,14]。围手术期出现低血压的患者(收缩压<90 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)脑卒中的发生率比无低血压的患者高出2倍^[43]。有文献报道,肝移植术中出血3 800 mL可对肝移植术后脑出血具有预测价值^[15]。也有报道显示,术中平均动脉压 ≥ 105 mmHg(持续时间 ≥ 10 min)与术后脑出血风险增加相关^[11]。术中使用止血药物等可能增加脑梗死等风险。

3.3 术后因素

3.3.1 高血压 由于围手术期情绪紧张、疼痛、液体量超负荷、心脏高排出量等原因,肝移植受者术后可能出现血压的异常升高^[44]。慢性脑调节受损患者肝移植后脑血流量增加可能导致脑血压大幅升高,使患者面临脑高灌注的风险,并引发出血性脑卒中。

3.3.2 合并感染 肝移植受者术后易发生感染,而严重的全身感染以及致病力强的细菌(肠球菌、金黄色葡萄球菌)、真菌(尤其是侵袭性曲霉菌)感染,易透过血脑屏障,侵袭中枢神经系统,使动脉壁发生炎症,形成假性动脉瘤,有可能增加术后并发颅内出血的危险^[14,44-46]。

3.3.3 使用免疫抑制药 由于受者需服用免疫抑制药,易引起糖尿病、高血压、高胆固醇血症、肾损伤,导致脑血管事件的风险增加^[40,47-49]。他克莫司、糖皮质激素等可导致高血压,增加脑出血的风险^[49]。他克莫司与免疫亲和素的结合会阻断蛋白质对神经元功能的保护作用,环孢素可通过抑制诱导型一氧化氮合酶活性,降低脑内一氧化氮水平,从而导致血管收缩,增加脑卒中风险^[50]。

3.3.4 肝功能恢复不良或恢复延迟 由于大多数凝血因子和抗凝因子由肝脏生成,肝移植术后早期存在低凝状态,也是颅内出血的高发时期。移植肝缺血-再灌注损伤、边缘供肝等情况会导致肝功能恢复不良而发生凝血功能障碍,增加脑出血风险^[50]。

3.3.5 血糖升高 糖尿病病史或高血糖会增加脑卒中

的发生率、远期神经功能障碍发生率及病死率,是既往脑卒中患者再次脑卒中和围手术期脑卒中发生的危险因素,控制血糖可以降低脑卒中并发症、再次脑卒中的风险^[51]。手术应激、术中及术后应用大量糖皮质激素、并发感染等导致肝移植术后数周内血糖升高非常普遍,部分患者可在康复期间恢复正常,而部分患者则表现为持续性高血糖^[3],可能会引起脑卒中。

3.3.6 心律失常 与非移植人群相比,肝移植受者术后新发心房颤动的发生率为 6.8%,可导致肝移植后血栓栓塞事件的风险增加 8 倍,严重影响受者预后^[52]。

3.3.7 肾功能下降 肝移植术后 6 个月内估算肾小球滤过率下降是肝移植术后动脉粥样硬化心脑血管事件(包括心肌梗死、脑卒中)的预测因素,可考虑进一步纳入肝移植术后脑卒中风险评估^[53]。

4 肝移植围手术期脑卒中的诊断

据报道,近一半围手术期脑卒中发生在术后 24 h 内^[54-55]。由于术中麻醉药物的使用,术后早期出现的脑卒中往往无法确定症状的确切发作时间,早期识别十分困难。围手术期脑卒中的临床表现可以是新发的局灶性神经功能缺损,表现为急性偏瘫、急性瞳孔散大固定、急性意识状态改变、癫痫发作等,但也可能是非局灶性的神经损伤定位体征,表现为精神状态变化,包括激动性谵妄、自主神经不稳定或麻醉苏醒延迟。部分围手术期脑卒中的患者影像学或神经病理学检查提示存在脑梗死,但无神经功能障碍病史及脑卒中临床表现,不易通过常规检查发现,即隐性脑卒中^[18]。若为全身感染引起的颅内出血者,往往合并有其他部位感染的表现,如发热、咳嗽、痰、血、脑脊液病原学培养阳性。

CT 和 MRI 已被证明在脑卒中患者中具有高度特异性,CT/MRI 血管造影和灌注技术可为临床医师提供脑卒中类型、原因、位置、大小、核心等信息,对于选择最佳治疗选项和实现最佳结果非常重要。头颅 CT 于诊断肝移植术后并发颅内出血非常敏感,是急性脑血管疾病早期的首选诊断方式。MRI 比 CT 更敏感及特异,即使在急性期,在没有任何对照增强剂的情况下,也可对缺血性脑卒中和出血性脑卒中作出诊断,因此推荐 MRI 作为肝移植术后脑卒中的首选检查方式^[56]。MRI 在区分自发性脑出血和肿瘤出血方面也有优势^[57]。随着重症超声的发展,也有使用床

旁经颅多普勒超声对合并颅内出血患者进行病情评估的报道,主要通过颞窗对患者颅内结构的变化,是否存在颅内出血或中线位移进行评估。有学者认为,虽然床旁超声常常存在影像不清的情况,无法取代头颅 CT,但可以提供连续的神经系统监测,可为临床决策提供参考^[58],仍需更多的临床实践。而包括胶质纤维酸性蛋白在内的血液生物标志物在早期脑卒中患者中的灵敏度及特异度均较高,具有早期诊断缺血性脑卒中的潜力^[59]。

出血量大、多发性出血是肝移植术后颅内出血的两个突出特点,易形成脑疝。由于肝移植受者多数存在凝血障碍,颅内出血不易自限,血肿形态不规则,血肿可能逐渐扩大或者再次出血^[46]。肝移植后脑出血最常见的部位是额叶和顶叶,皮质下区域少见^[9]。肝移植术后脑梗死可以由颈动脉或颅内动脉脱落的动脉栓子引起,好发部位无明确报道^[9]。

5 肝移植围手术期脑卒中的治疗及预防

围手术期脑梗死患者,可根据临床特征和影像学结果,考虑进行机械取栓和静脉溶栓评估,但需充分评估出血风险。对于脑出血患者,是否施行开颅手术清除血肿目前还存在争议,加强脱水降颅压治疗是肝移植术后并发颅内出血的一项重要措施治疗^[46]。并发全身霉菌感染所引起的颅内出血患者要加强抗霉菌药物治疗,并发霉菌脑脓肿者必要时需进行手术。而对于脑卒中相关的并发症,如抑郁症、疼痛、吞咽困难、震颤等需要进行综合性的治疗及跨专业医师的共同协作^[60]。

目前已有肝移植术后蛛网膜下腔出血的预测评分,纳入了 4 个危险因素:入院时有无精神状态不佳(如昏睡或无反应)、有无术前未破裂颅内动脉瘤或血管畸形的诊断、MELD 评分以及血氨水平,分别赋值 0~2 分,最高分 7 分,其中低风险组 0~2 分,高风险组 2~7 分,但目前仍缺乏进一步的外部模型验证^[19]。对于肝移植围手术期患者,若存在相关危险因素,可以进行积极预防:术前有脑卒中病史,应尽可能延迟手术,积极控制血压、血糖、血脂,心房颤动患者应控制心率,积极纠正患者凝血功能障碍,移植前纤维蛋白原水平可能是预防移植后脑出血的可改变的危险因素;术中应尽可能减少出血,维持术中循环稳定,应将血压维持在基线值上下 20% 范围内,术

中脑氧饱和度、经颅多普勒超声或体感诱发电位等神经监测手段可能有一定的帮助^[18]；术后对于感染患者应积极控制感染，预防颅内感染，调整水电解质平衡，积极控制血压，在充分权衡脑卒中风险及出血风险的前提下，尽早开始围手术期抗血小板或抗凝药物的使用。

6 小 结

综上所述，肝移植受者围手术期脑卒中的发生率差异较大，以回顾性分析、病例报告为主，缺乏高质量的研究数据的验证。肝移植术后脑卒中因复杂多样，术前、术中及术后的多种因素均有影响，可期待进一步的研究进行预测评分的建立。肝移植围手术期脑卒中的临床表现常不典型，主要为意识障碍表现，发病隐匿，不易察觉，影像学改变与非移植人群基本相同。对于此类患者的治疗，仍没有较为统一的治疗方案，预后凶险，病死率极高，建议临床医师加强对该疾病的认知，早期识别、诊断及治疗，同时对高危人群进行充分术前评估筛查及预防治疗。

参考文献:

- [1] NOH B, LEE N, LEE JI, et al. Careful neurologic examination and treatment for intracranial hemorrhage after liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis: case reports[J]. *Korean J Transplant*, 2021, 35(4): 275-280. DOI: 10.4285/kjt.21.0021.
- [2] KHALID MB, NAGORNA A, RIPPEL N, et al. Early neurologic complications after liver transplant are associated with reduced long-term survival and increased rates of rejection[J]. *Liver Transpl*, 2023, 29(10): 1079-1088. DOI: 10.1097/LVT.000000000000172.
- [3] GUNGOR S, KILIC B, ARSLAN M, et al. Early and late neurological complications of liver transplantation in pediatric patients[J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(3). DOI: 10.1111/ptr.12872.
- [4] 中华医学会器官移植学分会. 中国肝移植术后并发症诊疗规范(2019版)[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2019, 13(4): 269-272. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2019.04.003.
Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment specification for complications after liver transplantation in China (2019 edition)[J/OL]. *Chin J Transplant (Electr Edit)*, 2019, 13(4): 269-272. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2019.04.003.
- [5] BENESCH C, GLANCE LG, DERDEYN CP, et al. Perioperative neurological evaluation and management to lower the risk of acute stroke in patients undergoing noncardiac, nonneurological surgery: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(19): e923-e946. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000968.
- [6] WU D, YIN L, ZHANG Y, et al. Evaluation of microcirculation in asymptomatic cerebral infarction with multi-parameter imaging of spectral CT[J]. *Brain Res Bull*, 2023, 203: 110775. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2023.110775.
- [7] YAMAJI K, IWANAGA Y, KAKEHI K, et al. Prognostic significance of asymptomatic cerebral infarction in patients after cardiac catheterization[J]. *Int Heart J*, 2024, 65(1): 13-20. DOI: 10.1536/ihj.23-382.
- [8] GUPTA A, GIAMBRONE AE, GIALDINI G, et al. Silent brain infarction and risk of future stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 719-725. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.011889.
- [9] 夏爽, 祁吉. 急性肝衰竭、肝硬化和肝移植术后的神经系统并发症影像[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2008, 14(6): 465-471. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5741.2008.06.001.
XIA S, QI J. Imaging of neurological complications of acute liver failure, liver cirrhosis and liver transplant[J]. *Chin Comput Med Imag*, 2008, 14(6): 465-471. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5741.2008.06.001.
- [10] 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.
- [11] GAO W, LI J, NGUYEN-BUCKLEY C, et al. Intraoperative hypertension and thrombocytopenia associated with intracranial hemorrhage after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2020, 104(3): 535-541. DOI: 10.1097/TP.0000000000002899.
- [12] 徐庆祥, 丁义涛, 仇毓东, 等. 肝移植术后神经系统并发症 28 例分析[J]. *中华器官移植杂志*, 2006, 27(4): 201-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2006.04.003.
XU QX, DING YT, QIU YD, et al. Neurological complications after liver transplantation: report of 28 cases[J]. *Chin J Organ Transplant*, 2006, 27(4): 201-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2006.04.003.
- [13] COLOMBARI RC, DE ATAÍDE EC, UDO EY, et al. Neurological complications prevalence and long-term survival after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(3): 1126-1129. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.017.
- [14] WANG WL, YANG ZF, LO CM, et al. Intracerebral hemorrhage after liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2000, 6(3): 345-348. DOI: 10.1053/lv.2000.6138.
- [15] 石德金, 郭英, 陈明武, 等. 肝移植术后脑出血危险因素的分析[J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16(11): 1171-1174. DOI: 10.3760/j.issn:1671-0282.2007.11.015.
SHI DJ, GUO Y, CHEN MW, et al. Risk factors of intracerebral hemorrhage after liver transplantation[J]. *Chin J Emerg Med*, 2007, 16(11): 1171-1174. DOI: 10.3760/j.issn:1671-0282.2007.11.015.
- [16] 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.
- [17] KIM M, KIM JH, PARK W, et al. Risk of cerebral aneurysm rupture after liver transplantation: development and validation of a hemorrhagic stroke

- scoring model[J]. *J Korean Med Sci*, 2024, 39(9): e88. DOI: 10.3346/jkms.2024.39.e88.
- [18] 李辉. 重视围手术期脑卒中的识别与管理[J]. *中华外科杂志*, 2024, 62(7): 619-623. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20240313-00123.
- LI H. Pay attention to the identification and management of perioperative stroke[J]. *Chin J Surg*, 2024, 62(7): 619-623. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20240313-00123.
- [19] MARCUCCI M, CHAN MTV, SMITH EE, et al. Prevention of perioperative stroke in patients undergoing non-cardiac surgery[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(10): 946-958. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00209-0.
- [20] GALLAGHER TK, THOMAS KA, LADNER DP, et al. Incidence and risk factors of intracranial hemorrhage in liver transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2018, 102(3): 448-453. DOI: 10.1097/TP.0000000000002005.
- [21] DURAND F, LEVITSKY J, CAUCHY F, et al. Age and liver transplantation[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 745-758. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.009.
- [22] AVORIO F, SPARACIA G, RUSSELLI G, et al. Neurological screening in elderly liver transplantation candidates: a single center experience[J]. *Neurol Int*, 2022, 14(1): 245-255. DOI: 10.3390/neurolint14010019.
- [23] CHRISTIANSEN MN, ANDERSSON C, GISLASON GH, et al. Risks of cardiovascular adverse events and death in patients with previous stroke undergoing emergency noncardiac, nonintracranial surgery: the importance of operative timing[J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(1): 9-19. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001685.
- [24] JØRGENSEN ME, TORP-PEDERSEN C, GISLASON GH, et al. Time elapsed after ischemic stroke and risk of adverse cardiovascular events and mortality following elective noncardiac surgery[J]. *JAMA*, 2014, 312(3): 269-277. DOI: 10.1001/jama.2014.8165.
- [25] ESCUDERO-MARTÍNEZ I, MORALES-CABA L, SEGURA T. Atrial fibrillation and stroke: a review and new insights[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(1): 23-29. DOI: 10.1016/j.tcm.2021.12.001.
- [26] PARIKH NS, BASU E, HWANG MJ, et al. Management of stroke in patients with chronic liver disease: a practical review[J]. *Stroke*, 2023, 54(9): 2461-2471. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.043011.
- [27] FANDLER-HÖFLER S, KNEIHSL M, STAUBER RE, et al. Liver fibrosis-4 index indicates atrial fibrillation in acute ischemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(8): 2283-2288. DOI: 10.1111/ene.15377.
- [28] ZHANG Y, YANG Y, FENG Y, et al. The association between liver fibrosis and depression in patients after ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 50. DOI: 10.1186/s12883-023-03091-z.
- [29] D'ANGELO A, PETRELLA C, GRECO A, et al. Acute alcohol intoxication: a clinical overview[J]. *Clin Ter*, 2022, 173(3): 280-291. DOI: 10.7417/CT.2022.2432.
- [30] KWON HM, JUN IG, KIM KS, et al. Rupture risk of intracranial aneurysm and prediction of hemorrhagic stroke after liver transplant[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(4): 445. DOI: 10.3390/brainsci11040445.
- [31] CANILLAS L, SORIANO-VARELA A, RODRÍGUEZ-CAMPELLO A, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with a first episode of acute ischemic stroke. impact on disability and death[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1003878. DOI: 10.3389/fendo.2022.1003878.
- [32] KHANNA S, PARIKH NS, VANWAGNER LB. Fatty liver and cerebrovascular disease: plausible association and possible mechanisms[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2022, 33(1): 31-38. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000799.
- [33] WANG M, ZHOU BG, ZHANG Y, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 812030. DOI: 10.3389/fcvm.2022.812030.
- [34] TANG ASP, CHAN KE, QUEK J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: an updated meta-analysis with 135,602 individuals[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(3): 483-496. DOI: 10.3350/cmh.2021.0406.
- [35] RAJEWSKI P, ZARĘBSKA-MICHALUK D, JANCZEWSKA E, et al. Hepatitis C infection as a risk factor for hypertension and cardiovascular diseases: an EpiTer multicenter study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(17): 5193. DOI: 10.3390/jcm11175193.
- [36] 杜东平, 何小英, 谭小林, 等. 癌症相关缺血性卒中临床特点及相关危险因素分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2022, 35(4): 329-333. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2022.04.004.
- DU DP, HE XY, TAN XL, et al. Clinical characteristics and risk factors of cancer-associated ischemic stroke[J]. *J Cancer Control Treat*, 2022, 35(4): 329-333. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2022.04.004.
- [37] ZUBER M. Stroke and cancer[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2023, 179(5): 417-424. DOI: 10.1016/j.neurol.2023.03.009.
- [38] CHUNG Y, LEE S, PARK JC, et al. Prevalence of cerebrovascular diseases that can cause hemorrhagic stroke in liver transplantation recipients: a 6-year comparative study with 24,681 healthy adults[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(7): 2753-2761. DOI: 10.1007/s10072-020-04863-y.
- [39] DUDEK P, ANDRUSZKIEWICZ P, GELO R, et al. Cerebral diseases in liver transplant recipients: systematic review of clinical evidence[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4): 979. DOI: 10.3390/jcm11040979.
- [40] ELKIND MSV, BOEHME AK, SMITH CJ, et al. Infection as a stroke risk factor and determinant of outcome after stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(10): 3156-3168. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030429.
- [41] LU P, CUI L, ZHANG X. Stroke risk after varicella-zoster virus infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurovirol*, 2023, 29(4): 449-459. DOI: 10.1007/s13365-023-01144-0.
- [42] MURALA S, NAGARAJAN E, BOLLU PC. Infectious causes of stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(4): 106274. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106274.
- [43] DHAR R, YOUNG GB, MAROTTA P. Perioperative neurological complications after liver transplantation are best predicted by pre-transplant hepatic encephalopathy[J]. *Neurocritical Care*, 2008, 8(2): 253-

258. DOI: 10.1007/s12028-007-9020-4.
- [44] 林勇, 杨正宇, 张红莲, 等. 肝移植术后神经精神并发症的临床分析[J]. 昆明医学院学报, 2010, 31(9): 113-115. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2010.09.030.
LIN Y, YANG ZY, ZHANG HL, et al. Clinical analysis of neuropsychiatric complications after liver transplantation[J]. J Kunming Med Univ, 2010, 31(9): 113-115. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2010.09.030.
- [45] 马洪斌, 刘连新. 肝移植术后中枢神经系统曲霉菌感染的研究进展[J]. 肝胆外科杂志, 2021, 29(5): 394-397. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2021.05.019.
MA HB, LIU LX. Research progress of *Aspergillus* infection in central nervous system after liver transplantation[J]. J Hepatobiliary Surg, 2021, 29(5): 394-397. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2021.05.019.
- [46] 凌莉, 何晓顺, 曾进胜, 等. 肝移植术后早期并发颅内出血[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(4): 209-212. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2007.04.004.
LING L, HE XS, ZENG JS, et al. Intracranial hemorrhage followed liver transplantation[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2007, 33(4): 209-212. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2007.04.004.
- [47] VIZZINI G, ASARO M, MIRAGLIA R, et al. Changing picture of central nervous system complications in liver transplant recipients[J]. Liver Transpl, 2011, 17(11): 1279-1285. DOI: 10.1002/lt.22383.
- [48] 中国康复医学会器官移植康复专业委员会. 成人实体器官移植后糖尿病管理专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(7): 593-610. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230406-00132.
Organ Transplantation and Rehabilitation Committee of Chinese Medical Association of Rehabilitation. Expert consensus on diabetes mellitus after solid organ transplantation in adults[J]. Chin J Diabetes, 2023, 15(7): 593-610. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230406-00132.
- [49] PARLAKPINAR H, GUNATA M. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021, 43(6): 651-665. DOI: 10.1080/08923973.2021.1966033.
- [50] 杨世欣, 曹攀, 石春霞, 等. 终末期肝病神经系统并发症发生机制的研究进展[J]. 肝脏, 2023, 28(11): 1380-1381, 1383. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.11.029.
YANG SX, CAO P, SHI CX, et al. Research progress on the mechanism of nervous system complications in end-stage liver disease[J]. Chin Hepatol, 2023, 28(11): 1380-1381, 1383. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2023.11.029.
- [51] SO WZ, TAN FL, TAN DJH, et al. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on outcomes before and after liver transplantation[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(5): 614-621. DOI: 10.1016/j.dld.2021.11.011.
- [52] KOSHY AN, ENYATI A, WEINBERG L, et al. Postoperative atrial fibrillation and long-term risk of stroke in patients undergoing liver transplantation[J]. Stroke, 2021, 52(1): 111-120. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031454.
- [53] HASSOUNEH R, PATEL S, SHEN S, et al. Glomerular filtration rate early after liver transplantation independently predicts atherosclerotic events[J]. Liver Transpl, 2022, 28(7): 1186-1195. DOI: 10.1002/lt.26425.
- [54] VASIVEJ T, SATHIRAPANYA P, KONGKAMOL C. Incidence and risk factors of perioperative stroke in noncardiac, and nonaortic and its major branches surgery[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(5): 1172-1176. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.051.
- [55] WANG H, LI SL, BAI J, et al. Perioperative acute ischemic stroke increases mortality after noncardiac, nonvascular, and non-neurologic surgery: a retrospective case series[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019, 33(8): 2231-2236. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.02.009.
- [56] NUKOVIC JJ, OPANCINA V, CICERI E, et al. Neuroimaging modalities used for ischemic stroke diagnosis and monitoring[J]. Medicina, 2023, 59(11): 1908. DOI: 10.3390/medicina59111908.
- [57] NG CH, CHAN KE, CHIN YH, et al. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Mol Hepatol, 2022, 28(3): 565-574. DOI: 10.3350/cmh.2022.0096.
- [58] BIANCHINI A, D'ANDREA R, LEPIC B, et al. Intracranial hemorrhage diagnosed with transcranial ultrasound in a comatose, postliver transplant patient[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(11): 104357. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104357.
- [59] LI Q, ZHAO L, CHAN CL, et al. Multi-level biomarkers for early diagnosis of ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 13821. DOI: 10.3390/ijms241813821.
- [60] LEKOUBOU A, NGUYEN C, KWON M, et al. Post-stroke everything[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2023, 23(11): 785-800. DOI: 10.1007/s11910-023-01308-9.

(收稿日期: 2024-04-30)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)