

昼夜节律的调节与睡眠优化：预防术后认知功能障碍的新策略

蒋宇辉*, 王武涛, 赵 玲#

西安医学院第一附属医院麻醉科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年10月28日; 录用日期: 2025年11月21日; 发布日期: 2025年12月2日

摘 要

术后认知功能障碍(POCD)是老年患者常见围术期并发症, 昼夜节律紊乱与睡眠障碍是其关键危险因素。当前研究证实, 视交叉上核功能受损、褪黑素分泌异常、外周生物钟紊乱等因素会通过加剧神经炎症、破坏血脑屏障等机制诱发POCD。临床中, 光照疗法、褪黑素补充、时间限制性进食可调控昼夜节律, 非苯二氮卓类药物、右美托咪定及认知行为疗法能优化睡眠, 多模式干预效果更优, 但存在个体化不足等问题。未来需研发个体化节律调控生物标志物、靶向生物钟基因的新型药物, 并开展长期随访, 以提供更精准的POCD预防策略。

关键词

昼夜节律, 睡眠优化, 术后认知功能障碍, 褪黑素, 光照疗法

Regulation of Circadian Rhythms and Sleep Optimization: Emerging Strategies for Preventing Postoperative Cognitive Dysfunction

Yuhui Jiang*, Wutao Wang, Lin Zhao#

Department of Anesthesia, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: October 28, 2025; accepted: November 21, 2025; published: December 2, 2025

Abstract

Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) is a common perioperative complication in elderly

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蒋宇辉, 王武涛, 赵玲. 昼夜节律的调节与睡眠优化: 预防术后认知功能障碍的新策略[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 428-439. DOI: 10.12677/acm.2025.15123429

patients, with circadian rhythm disruption and sleep disorders as its key risk factors. Current studies confirm that factors such as suprachiasmatic nucleus (SCN) dysfunction, abnormal melatonin secretion, and peripheral circadian clock disturbance can induce POCD by mechanisms including exacerbating neuroinflammation and disrupting the blood-brain barrier. In clinical practice, light therapy, melatonin supplementation, and time-restricted feeding (TRF) can regulate circadian rhythms; non-benzodiazepine drugs, dexmedetomidine, and cognitive behavioral therapy can optimize sleep. Multi-modal interventions show better efficacy but have limitations such as insufficient individualization. In the future, it is necessary to develop biomarkers for individualized circadian regulation, new drugs targeting circadian clock genes, and conduct long-term follow-up studies to provide more precise strategies for POCD prevention.

Keywords

Circadian Rhythm, Sleep Optimization, Postoperative Cognitive Dysfunction, Melatonin, Light Therapy

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

随着全球人口老龄化加剧,老年患者接受手术治疗的比率逐年上升,术后认知功能障碍(Postoperative Cognitive Dysfunction, POCD)的临床关注度随之提高。研究表明,手术创伤引发的应激反应、麻醉药物对中枢神经的影响,以及术后持续的炎症状态,均可能打破机体原有生理平衡,其中昼夜节律紊乱被证实是连接上述因素与 POCD 发生的关键环节[1] [2]。

昼夜节律作为机体适应外界环境的核心生理机制,其调控依赖视交叉上核(Suprachiasmatic Nucleus, SCN)的中枢指挥与褪黑素等激素的外周协同。褪黑素通过夜间节律性分泌维持睡眠-觉醒周期稳定[3] [4]。最新研究显示,昼夜节律失调与 POCD 之间存在密切关联。术后睡眠质量的下降可能加剧神经炎症及氧化应激,从而进一步促进 POCD 的发生[5] [6]。针对 POCD 的预防,临床已尝试通过药物与非药物手段调控昼夜节律及睡眠质量。例如,右美托咪定作为具有镇静与抗炎双重作用的药物,可通过抑制术后神经炎症反应降低 POCD 发生率[7] [8]。

睡眠优化,也被证实能减少认知功能下降风险[5] [9]。因此,结合调节昼夜节律与睡眠优化的治疗方案,或许能够为 POCD 的预防与干预提供新的方向。基于此,本文综述昼夜节律调控与睡眠优化在预防 POCD 中调节神经炎症、改善认知功能及促进神经修复的作用机制,分析光照疗法、褪黑素补充、右美托咪定用药及行为干预等临床干预的有效性,指出当前干预缺乏个体化、疗效评估标准不统一等不足,展望未来研究方向,为改善老年患者术后认知功能提供新策略。

2. 昼夜节律与 POCD 的病理生理联系

2.1. 视交叉上核(SCN)的功能与手术应激的影响

视交叉上核(SCN)作为哺乳动物昼夜节律的“中枢时钟”,通过整合外界光信号调节体温、激素分泌及睡眠-觉醒等生理过程,其功能稳定是维持认知正常的基础。手术创伤与全身麻醉会从两方面破坏 SCN 调控功能:一是手术应激激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴),导致皮质醇分泌节律紊乱。正常状态下皮质醇呈“晨高夜低”节律,术后皮质醇夜间高分泌会直接抑制 SCN 神经元活性,削弱其对昼夜节律

的调控能力；二是麻醉药物可能干扰 SCN 与外周器官的节律信号传递，导致中枢与外周节律同步性下降[4][10]。在小鼠模型中，异氟醚麻醉后，时钟基因表达相位和峰值时间提前或延迟，导致小鼠昼夜节律紊乱和空间记忆能力下降[11]。值得注意的是，老年患者 SCN 功能本就随年龄增长逐渐衰退，神经元数量减少、信号传导效率降低，手术应激带来的额外冲击会进一步加剧这种衰退，形成“年龄相关脆弱性 + 手术应激”的叠加效应，这也解释了为何老年患者 POCD 发生率显著高于年轻群体[10]。此外，SCN 功能受损还会间接影响睡眠结构：SCN 对睡眠阶段的调控失衡，可能导致术后睡眠周期紊乱、睡眠深度不足，而睡眠质量下降又会反过来抑制 SCN 活性，形成恶性循环，最终通过加重神经炎症、影响海马区神经元突触可塑性，诱发认知功能障碍。

2.2. 褪黑素分泌异常与神经炎症

松果体分泌的褪黑素是调节昼夜节律与睡眠的核心激素，其分泌具有严格的夜间节律性，不仅能通过作用于大脑睡眠中枢促进睡眠，还可通过抑制小胶质细胞活化、减少促炎因子(如 IL-6、TNF- α)释放，发挥神经保护作用。手术与麻醉过程会显著抑制松果体的褪黑素合成酶活性，导致术后夜间褪黑素分泌峰值降低、分泌时长缩短，这种异常不仅打破睡眠-觉醒周期，还会削弱机体对神经炎症的抑制能力。

从病理机制来看，褪黑素缺乏与 POCD 的关联主要体现在两方面：一方面，褪黑素作为强效抗氧化剂，其不足会导致术后中枢神经系统氧化应激水平升高，促使神经元脂质过氧化、DNA 损伤，直接影响认知相关脑区(如海马、前额叶)的功能；另一方面，褪黑素缺乏会解除对小胶质细胞的抑制，使其过度激活并释放大量炎症因子，这些因子不仅会直接损伤神经元，还会破坏血脑屏障完整性，让外周炎症细胞更易侵入中枢，加剧神经炎症反应。临床研究也证实，老年患者术后褪黑素水平下降幅度与 POCD 发生率呈正相关，而外源性补充褪黑素可通过恢复夜间激素峰值、抑制神经炎症，降低 POCD 发生风险。

因此，补充褪黑素可能成为预防 POCD 的一种有效策略[12][13]。通过调节褪黑素水平，可以改善患者的睡眠质量，增强术后的认知恢复，从而降低 POCD 的发生风险。

2.3. 外周生物钟与代谢紊乱

外周生物钟的功能涉及不同器官(如肝脏、肌肉)的基因表达，这些生物钟基因的表达受到手术影响，可能导致糖代谢异常及能量供应不足，从而影响脑功能[14]。研究发现，七氟醚麻醉后，小鼠各器官中时钟基因的表达水平也受到影响[11]。同样，异氟醚吸入后，大脑中 Bmal1、Clock、Per2 和 Cry2 的表达水平显著抑制[15]。外周生物钟紊乱可导致代谢功能障碍，如葡萄糖耐量受损、脂质代谢异常和能量稳态失调，这些代谢紊乱与 POCD 的发生相关[14]。在老年大鼠中，衰老引起的海马 Nrf2(核因子红系 2 相关因子 2)下调导致无法激活 Nrf2 调节的抗氧化防御系统，从而通过敏化手术诱导的氧化应激和神经炎症，促进 POCD 的发生。Nrf2 是内源性诱导防御系统的主要调节因子，通过增强抗氧化和抗炎靶基因的转录，在保护细胞免受氧化应激和炎症方面发挥关键作用。衰老相关的 Nrf2 下调导致海马中抗氧化防御系统无法激活，增加了对手术诱导的氧化应激和神经炎症的易感性，进而导致认知损害。此外，外周生物钟紊乱可能通过影响免疫功能和炎症反应参与 POCD 的发生。研究表明，时钟基因 Bmal1 对于小胶质细胞中脂多糖(LPS)诱导的 IL-6 表达是必需的。RORs 和 REV-ERB α 与小胶质细胞核因子 κ B (NF- κ B)通路相互作用，影响炎症反应[12]。外周生物钟紊乱可能通过影响免疫细胞功能和炎症因子的产生，加剧手术诱导的神经炎症，从而促进 POCD 的发展。手术引起的代谢紊乱被认为是 POCD 的重要诱因之一。因此，调节外周生物钟及改善代谢，有望成为降低 POCD 风险的有效策略[16][17]。通过优化手术后的代谢环境，或能促进患者的认知恢复，减少术后并发症的发生。

3. 睡眠障碍在 POCD 中的作用机制

3.1. 慢波睡眠减少与突触可塑性受损

慢波睡眠(SWS)是记忆巩固的关键阶段。研究表明,手术后的 SWS 减少与突触可塑性受损密切相关。突触可塑性是神经系统适应性变化的基础,尤其在学习与记忆过程中扮演着不可或缺的角色。慢波睡眠的减少可能导致突触修剪异常,从而影响记忆的整合与提取能力。研究发现,老年患者在手术后经历的睡眠剥夺与其认知功能下降呈正相关,提示睡眠的质量与结构对术后认知功能(POCD)的影响不可忽视。此外,慢波睡眠的缺乏可能通过影响海马体的 γ -氨基丁酸(GABA)能神经递质传递,进一步加剧 POCD 的风险[18]。具体而言,急性睡眠剥夺会导致神经元损伤与突触形态的变化,进而引发认知能力的下降[4]。

3.2. 快速眼动睡眠(REM)剥夺与情绪调节障碍

快速眼动睡眠(REM)在情绪调节中起着重要作用。其剥夺与情绪障碍(如焦虑与抑郁)相关,并加重术后认知功能的下降。研究表明,REM 睡眠对于情绪信息的处理至关重要,缺乏 REM 睡眠可能导致情绪调节能力减弱,从而影响患者的术后恢复[19] [20]。具体而言,REM 睡眠的缺乏可能使患者在术后经历更高的焦虑水平与情绪波动,影响其对痛苦与不适的应对能力,最终导致认知功能的进一步下降[21]。因此,改善 REM 睡眠的质量与数量或为预防与干预 POCD 的重要策略。

3.3. 睡眠片段化与血脑屏障完整性

睡眠片段化指睡眠过程中频繁出现短暂觉醒(觉醒时长<1 分钟),虽患者主观可能未察觉,但会显著破坏睡眠连续性,这种情况在术后老年患者中发生率高达 60%以上[19]。血脑屏障作为保护中枢神经系统的“生理屏障”,由脑微血管内皮细胞、紧密连接蛋白及星形胶质细胞组成,其完整性是维持脑内微环境稳定的关键,而睡眠片段化会通过多种途径破坏血脑屏障功能。

研究发现,睡眠片段化会激活脑内交感神经,导致脑微血管内皮细胞收缩,使紧密连接蛋白表达减少,进而增加血脑屏障通透性[22]。通透性升高会带来两方面危害:一是外周循环中的炎症因子(如 IL-1 β 、CRP)更易侵入中枢,直接刺激小胶质细胞活化,加剧神经炎症;二是血液中的有害物质(如大分子蛋白)进入脑内,干扰神经元代谢,导致神经元功能异常[23]。老年患者由于血管内皮功能退化,血脑屏障本身就存在“生理性渗漏”,睡眠片段化会进一步放大这种脆弱性。术后睡眠片段化次数>20 次/晚的老年患者,其血脑屏障通透性较无片段化患者升高 35%,且这种升高与 POCD 发生率呈正相关。此外,睡眠片段化还会通过减少慢波睡眠与 REM 睡眠,间接加重认知损伤,形成“片段化-屏障破坏-认知下降”的恶性循环。

4. 预防术后认知功能障碍的新策略

4.1. 昼夜节律调控的干预策略

4.1.1. 光照疗法

光照疗法作为调节昼夜节律的有效干预措施,依靠特定波长与强度的光照,能够重塑下丘脑视交叉上核(SCN)的节律,从而改善术后昼夜节律的紊乱现象。有研究表明,适当的光照疗法显著影响生理节律,并进一步改善术后患者的认知能力,术前 3 天至术后 7 天实施光照疗法,可使老年患者术后昼夜节律紊乱发生率降低 40%,POCD 发生率降低 25%。

明亮光线治疗(BLT)被认为是改善轻度/中度认知障碍患者昼夜节律主要参数的有效方法。光线是人类昼夜系统最强大的同步因子,一些证据强调了 BLT (由发光器提供)对痴呆患者睡眠、认知和行为的效果[24]。

在一项研究中,5天的90分钟早晨BLT暴露显著改善了机构化老年患者(70~93岁)的认知能力、昼夜节律和整体健康状况。另一项研究评估了动态昼夜节律照明和个人光照暴露对14名居住在养老院的认知完好个体(70~94岁)的睡眠、认知表现和幸福感的影 响。结果显示,那些在早晨暴露于更多光线的人有更稳定的休息-活动节律和更少碎片化的睡眠。此外,碎片化睡眠和较长的睡眠持续时间预示着较差的认知表现。

蓝色增强照明是另一种昼夜节律调节策略,有研究指出,暴露于蓝光下能够有效提升患者的警觉性与认知能力,这在术后康复过程中尤为重要[25][26]。通过LED技术在白天提供高强度的蓝色增强光,在夜间提供低强度的光。另一项研究评估了蓝色增强照明对机构阿尔茨海默病患者的影响,结果显示行为躁动减少,睡眠和情绪改善。

需要注意的是,光疗的效果可能因光参数(如暴露持续时间和光强度)的差异而不同,这对于对光反应降低的老年人尤为重要。此外,光疗在医院或养老院环境中实施时可能受到限制,因为这些环境中的照明条件往往不足或与正常的明暗条件不兼容。

4.1.2. 褪黑素及其受体激动剂

褪黑素的补充是调节昼夜节律、预防POCD的重要策略。褪黑素作为一种安全有效的昼夜节律调节剂,可通过多种机制预防POCD,包括调节昼夜节律、恢复胆碱能系统功能和神经保护。在动物模型中,术前给予褪黑素可有效改善麻醉和手术诱导的认知功能损害。研究表明,术前连续7天给予10 mg/kg褪黑素预处理可恢复异氟醚诱导的时钟基因表达不同步,改善老年小鼠的昼夜节律紊乱和空间记忆损害[11]。同样,术前30分钟给予10 mg/kg褪黑素可减轻异氟醚诱导的认知损害,其保护作用依赖于海马MT2-CREB信号通路。

在老年患者中,褪黑素受体激动剂(如雷美替胺(Ramelteon))显示出良好的安全性与有效性,能够有效改善术后的睡眠质量及认知功能。研究表明,褪黑素的应用不仅可以改善睡眠,还能通过调节生物节律降低炎症水平,从而可能减少POCD的发生率[27][28]。此外,褪黑素在预防POCD方面也表现出潜在的积极效果,尤其在老年患者中尤为明显。

4.1.3. 时间限制性进食(Time-Restricted Feeding, TRF)

TRF作为新兴的节律调控手段,通过将每日进食时间限定在8~10小时内(如上午8点至下午6点),同步外周器官生物钟,改善代谢功能,进而间接保护认知[29]。TRF的核心优势在于无需改变饮食结构,仅通过调整进食时间即可发挥作用,患者依从性较高,尤其适合术后消化功能较弱的老年患者。

从作用机制来看,TRF对POCD的预防作用主要通过两方面实现:一是同步外周生物钟,规律的进食时间可作为“时间信号”,激活肝脏、肠道等器官的生物钟基因表达,改善糖代谢与脂质代谢,减少术后血糖波动,为大脑提供稳定的能量供应;二是减轻氧化应激,TRF可通过延长夜间禁食时间,激活细胞自噬机制,清除受损细胞器与异常蛋白,减少脑内氧化应激损伤。研究发现,TRF不仅能够降低体重和改善胰岛素敏感性,还能通过同步生物节律增强认知能力,减少POCD的风险[30][31]。此外,TRF在老年人群中显示出更好的适应性,能够有效改善其整体健康状况。因此,TRF作为一种非药物干预手段,为术后认知功能的优化提供了新的思路。

4.2. 睡眠优化的临床干预方法

4.2.1. 药物干预

非苯二氮卓类镇静催眠药(如右佐匹克隆(zopiclone))在改善术后睡眠结构方面表现出积极效果。例如,研究表明,这类药物能够提高患者的睡眠质量,改善睡眠深度与持续时间,从而缓解术后失眠症状[32]。

右美托咪定是一种高选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂,具有镇静、镇痛和抗焦虑作用,同时保持患者可唤醒状态,对呼吸抑制最小。右美托咪定通过多种机制预防 POCD,包括减轻神经炎症、保护血脑屏障和调节昼夜节律。在机制上,右美托咪定可抑制炎症反应中白细胞的活化,减少肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6、白细胞介素-8 等炎症细胞因子的产生;并刺激白细胞介素-4、白细胞介素-10 等抗炎因子的分泌,缓解炎症引起的神经损伤。此外,右美托咪定对昼夜节律的影响包括减弱对光的反应,改变视交叉上核中广泛分布的 NDMA 受体和日节律[27]。临床研究表明,右美托咪定可改善术后睡眠质量,降低 POCD 的发生率。一项研究评估了右美托咪定经鼻喷雾治疗颌面外科患者术后当夜睡眠障碍的有效性和安全性,结果显示右美托咪定显著改善了患者的术后睡眠质量,且无明显不良反应[33]。然而,使用这些药物时需谨慎,因为长期使用可能导致药物依赖及耐药性问题。

此外,术后的睡眠质量不仅与药物选择相关,还受到患者心理状态和手术类型的影响[34]。因此,在药物干预的同时,还应结合非药物疗法,如认知行为疗法(CBT-I),以降低药物依赖风险并提升治疗效果。

4.2.2. 非药物干预

认知行为疗法(CBT-I)已被证明能够显著减轻术后失眠症状,从而提升睡眠效率。研究显示,CBT-I 通过改变患者对睡眠的认知与行为,帮助其建立良好的睡眠习惯,从而改善睡眠质量[35]。此外,环境优化,如噪音控制和舒适的温度调节,对术后睡眠质量亦具有显著影响。研究表明,改善病房环境,使其更安静、舒适,可以有效提升患者的睡眠满意度与质量[36]。因此,综合多种非药物干预手段,可以更有效地帮助患者改善术后睡眠。

4.2.3. 多模式干预的协同效应

将光照疗法、褪黑素补充与认知行为疗法(CBT-I)相结合的多模式干预可能在预防 POCD 方面更为有效。光照疗法通过调节生物钟改善睡眠质量,褪黑素则有助于促进自然睡眠,而 CBT-I 通过改变患者对睡眠的认知与行为,进一步增强睡眠质量的改善效果。多项研究显示,这种多模式的综合干预不仅能够提升睡眠质量,还能有效降低术后认知障碍的发生率[37]。因此,针对术后患者的多模式干预策略应成为临床实践的重要组成部分,以实现最佳治疗效果。

5. 医疗环境中干预策略的部署路径、障碍与解决方案

5.1. 围手术期节律与睡眠干预的全周期部署路径

5.1.1. 术前评估阶段(手术前 3~7 天)

基础信息采集:通过电子病历系统提取患者年龄、手术类型(如心脏手术、骨科大手术、腹部手术)、基础疾病(如高血压、糖尿病、认知功能基础状态)、用药史(如是否长期服用镇静药物)等信息,建立患者个体化档案。

节律与睡眠基线检测:采用便携式睡眠监测设备(如腕式睡眠监测仪)记录患者术前睡眠结构(慢波睡眠占比、REM 睡眠时长、睡眠片段化次数);通过唾液皮质醇检测(每日早 8 点、晚 8 点各 1 次,连续 3 天)分析昼夜节律稳定性;结合匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表评估主观睡眠质量,明确患者术前节律与睡眠异常类型及程度。

干预方案初步制定:根据评估结果,初步确定术前干预手段。例如,对于术前已存在明显昼夜节律紊乱(如皮质醇夜间分泌升高)的骨科大手术患者,优先纳入光照疗法 + 褪黑素补充的联合干预;对于合并轻度睡眠障碍的腹部手术患者,可先采用认知行为疗法(CBT-I)进行术前干预。

5.1.2. 术中监测与调控阶段(手术当天)

麻醉药物选择与剂量调整：根据患者术前节律状态调整麻醉方案，如对 SCN 功能脆弱(老年、基础认知减退)的患者，优先选用对昼夜节律干扰较小的右美托咪定替代部分苯二氮卓类药物，维持术中镇静深度在 Ramsay 镇静评分 3~4 分，避免过度抑制中枢节律中枢。

生理节律指标监测：术中持续监测患者核心体温(维持在 36.0℃~37.0℃，避免体温波动干扰节律)、心率变异性(HRV)，间接评估自主神经节律稳定性；对于手术时间超过 4 小时的患者，术中每 2 小时记录 1 次血糖，避免血糖剧烈波动影响外周生物钟功能。

5.1.3. 术后干预阶段(术后 1~7 天，关键干预期)

多维度干预实施：

环境调控：术后病房保持“白天明亮-夜间黑暗”的节律化光照环境，白天(早 7 点~晚 7 点)采用 6500 K 冷白光 LED 灯，光照强度维持在 500~800 lux (床旁 1 米处)，夜间(晚 7 点后)改用 2700 K 暖黄光，强度<50 lux，同时控制病房噪音<45 分贝，温度维持在 22℃~24℃。

药物与非药物协同：术后第 1 天起，根据患者睡眠监测结果调整干预措施。如术后睡眠片段化次数>15 次/晚的患者，短期(3~5 天)加用右佐匹克隆(1~2 mg/晚)；对于术后褪黑素分泌峰值下降明显(唾液褪黑素夜间浓度<10 pg/ml)的患者，给予褪黑素(3 mg/晚，睡前 1 小时服用)补充，连续使用至睡眠节律恢复。

时间限制性进食执行：术后胃肠功能恢复后(通常术后 2~3 天)，指导患者将每日进食时间限定在 8:00~18:00，避免夜间进食干扰外周生物钟；进食内容以低糖、高纤维食物为主，减少血糖波动对代谢节律的影响。

效果动态评估：术后每日采用简化睡眠监测(仅记录睡眠总时长、觉醒次数)+PSQI 量表简版(4 项核心问题)进行快速评估；术后第 3 天重复唾液皮质醇检测与便携式睡眠监测，对比术前基线，评估干预效果，必要时调整方案。例如，若术后 3 天患者慢波睡眠占比仍<15%，可在原有干预基础上加用右美托咪定静脉泵注(0.2~0.4 μg/kg/h，夜间持续 8 小时)，连续使用 2~3 天。

5.1.4. 出院随访阶段(术后 1 个月、3 个月)

远期效果评估：出院时为患者提供居家干预指导手册，包括居家光照方案(如推荐使用智能台灯，设定早 7~9 点自动开启强光模式)、睡眠卫生习惯(固定作息时间，避免睡前使用电子设备)；术后 1 个月、3 个月通过电话随访+线上量表(蒙特利尔认知评估量表 MoCA、PSQI)评估认知功能与睡眠质量，检测空腹血糖、血脂，评估外周代谢节律恢复情况。

干预方案优化：对于出院后仍存在轻度节律紊乱的患者，远程调整居家干预方案，如延长 TRF 执行周期、调整褪黑素补充剂量(改为 1.5 mg/晚)，确保干预效果的持续性。

5.2. 临床部署的潜在障碍与解决方案

5.2.1. 医疗资源不足与成本问题

障碍表现：

专业设备短缺：部分基层医院缺乏便携式睡眠监测仪、节律化光照设备，难以开展术前基线评估与术后精准光照干预。

人力成本较高：CBT-I 干预需专业心理医师指导，术后睡眠监测需护士定时记录，增加医护人员工作量；多模式干预涉及麻醉科、神经内科、营养科等多科室协作，协调成本较高。

解决方案：

分级资源配置：三级医院配置全套监测与干预设备，承担复杂病例(如合并认知障碍的心脏手术患者)

的精准干预；二级医院可采用“简化评估 + 基础干预”模式，如用 PSQI 量表结合心率监测替代便携式睡眠监测，采用普通 LED 灯 + 定时开关实现基础光照调控，降低设备投入成本。

医护协作模式优化：培训麻醉科护士掌握基础节律与睡眠评估技能(如唾液皮质醇样本采集、睡眠监测设备操作)，减少对专科医师的依赖；建立“麻醉科主导 + 多科室会诊”的协作机制，术后每周召开 1 次多学科会议(MDT)，集中讨论复杂病例干预方案，提高协作效率。

医保政策支持：推动将 POCD 预防相关的监测项目(如术前睡眠监测)、干预药物(如褪黑素受体激动剂)纳入医保报销范围，降低患者个人负担，提高干预依从性。

5.2.2. 患者依从性差异

障碍表现：

主观认知不足：部分老年患者及家属对“节律与睡眠影响 POCD”的认知度低，认为术后“多卧床休息即可”，拒绝配合光照疗法(如白天不愿暴露于强光)、TRF(如夜间饥饿时自行进食)。

生理不适影响配合：术后疼痛、切口不适导致患者难以维持规律睡眠，无法完成 CBT-I 训练(如睡前放松练习)；部分患者对褪黑素等药物存在顾虑，擅自停药。

解决方案：

术前健康宣教：采用“图文 + 视频”形式向患者及家属讲解 POCD 危害、节律与睡眠干预的必要性，结合真实病例(如术后未干预出现认知下降的案例)增强说服力；为患者制定“干预效果预期表”，明确告知每日干预目标(如“白天光照 30 分钟可降低 20% POCD 风险”)，提高主动配合意识。

个体化不适管理：术后根据患者疼痛评分(NRS 评分)调整镇痛方案，如采用多模式镇痛(非甾体类药物+神经阻滞)将疼痛控制在 $NRS \leq 3$ 分，为规律睡眠创造条件；对于药物顾虑患者，由药师进行用药指导，解释药物安全性(如褪黑素短期使用不良反应发生率 $<5\%$)，消除用药担忧。

激励机制建立：对术后严格遵守干预方案的患者，给予“康复积分”奖励，积分可兑换出院后居家监测服务(如免费远程睡眠咨询)，提高长期依从性。

6. 未来研究方向与挑战

6.1. 个体化节律调控

在个体化节律调控方面，未来的研究需要开发生物标志物，如皮质醇分泌节律和核心体温变化，以指导个体化干预。这些生物标志物可以帮助我们更好地理解个体的内在节律，从而制定更为精确的干预措施。研究表明，内源性节律与激素分泌密切相关，尤其是皮质醇的日间变化对维持生理功能至关重要[38]。此外，患者特异性的三维肠器或体外“迷你肠”模型可以揭示对个体化医学至关重要的节律相关靶基因表达，提供评估个体节律状态及其健康影响的新路径[39]。通过精准的生物标志物，我们能够在临床上实现更为个体化的节律调控，从而优化 POCD 的干预策略。

6.2. 新型节律调节药物的研发

新型节律调节药物的研发是未来研究的另一个重要方向。靶向生物钟基因(如 CLOCK、BMAL1)的小分子药物可能成为治疗各种与昼夜节律相关疾病的有效工具。这些基因在调节生物节律方面发挥着核心作用，研究发现它们的失调与多种疾病的发生发展密切相关，如代谢综合征和某些类型的癌症[40] [41]。通过对这些基因的靶向，我们可能开发出具有更高疗效和更少副作用的新药。例如，针对 CLOCK 基因的小分子药物可能有助于恢复正常的生物节律，从而改善相关健康问题。未来的研究应集中于这些小分子药物的开发与临床应用，以实现对节律失调的有效管理。

6.3. 长期随访与结局评估

目前的研究大多集中在短期 POCD 的影响上, 缺乏对干预措施持久效果的长期随访数据。因此, 未来的研究需要更加关注长期随访与结局评估, 以全面了解节律干预对术后认知功能的影响。研究表明, POCD 可能不仅仅是短期问题, 长期的认知功能变化同样需要被重视[42]。这种长期视角将有助于评估不同干预措施的持续效果, 进而指导临床实践。通过建立长期随访机制, 收集与分析相关数据, 我们将能够更好地理解 POCD 的动态变化, 并为未来的干预措施提供更为坚实的理论基础与实践依据。

7. 小结

术后认知功能障碍(POCD)是老年患者围术期常见并发症, 以注意力、记忆力及执行功能下降为主要表现, 严重影响患者术后康复进程与生活质量。随着全球人口老龄化加剧, 老年手术患者占比逐年上升, POCD 的临床防治需求愈发迫切。最新研究证实, 昼夜节律紊乱与睡眠障碍是诱发 POCD 的关键可控因素, 二者通过多重病理生理机制推动 POCD 发生发展。

在昼夜节律层面, 手术应激与麻醉药物会破坏视交叉上核(SCN)的“中枢时钟”功能, 导致皮质醇分泌节律异常; 同时抑制松果体褪黑素合成, 削弱其神经保护作用, 还会干扰外周器官生物钟基因表达, 引发代谢紊乱与神经炎症加剧。而睡眠障碍方面, 术后慢波睡眠减少会损害突触可塑性, 影响记忆巩固; 快速眼动睡眠剥夺则导致情绪调节障碍, 加重认知负担; 睡眠片段化更是会破坏血脑屏障完整性, 让外周炎症因子侵入中枢, 形成“睡眠问题-认知损伤”的恶性循环。

针对上述机制, 当前已形成多元化干预体系。在昼夜节律调控领域, 光照疗法可通过特定波长光线重塑 SCN 节律, 术前 3 天至术后 7 天应用能使老年患者 POCD 发生率降低 25%; 外源性补充褪黑素或使用其受体激动剂(如雷美替胺), 可恢复激素分泌节律并抑制神经炎症; 时间限制性进食(TRF)则通过同步外周生物钟、改善代谢, 为大脑提供稳定能量支持, 且患者依从性较高。睡眠优化干预中, 非苯二氮卓类镇静催眠药(如右佐匹克隆)与右美托咪定(兼具镇静、抗炎及节律调节作用)可改善睡眠结构, 但需警惕药物依赖风险; 认知行为疗法(CBT-I)、病房环境优化(噪音控制、温度调节)等非药物手段, 能帮助患者建立健康睡眠习惯; 而光照疗法、褪黑素补充与 CBT-I 结合的多模式干预, 因协同增效作用, 在降低 POCD 发生率上效果更为显著。

在实际医疗工作中, 通过构建“术前评估-术中监测-术后干预-出院随访”的全周期部署路径, 结合“临床干预方案选择清单”, 可有效落地干预策略。同时, 针对医疗资源不足、患者依从性差异、评估标准不统一等障碍, 通过分级资源配置、个体化健康宣教、建立专项评估指标体系等解决方案, 能进一步提升干预的可行性与有效性。

不过, 当前 POCD 防治仍存在明显短板, 缺乏基于生物标志物(如皮质醇节律、核心体温变化)的个体化干预方案, 疗效评估也无统一标准, 且多数研究聚焦短期效果, 长期随访数据匮乏。未来需重点研发节律相关生物标志物指导精准干预, 推进靶向生物钟基因(如 CLOCK、BMAL1)的新型药物研发, 开展长期随访研究, 更要探索人工智能在 POCD 风险预测与个性化干预方案制定中的应用, 通过 AI 整合多维度数据构建风险预测模型、驱动动态干预方案优化, 为老年患者 POCD 防治提供更精准、高效的临床策略, 助力改善老年手术患者术后认知预后。

参考文献

- [1] Wu, W., Lin, J., Qiu, Y., Dong, W., Wan, J., Li, S., et al. (2023) The Role of Epigenetic Modification in Postoperative Cognitive Dysfunction. *Ageing Research Reviews*, 89, Article 101983. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101983>
- [2] Zhang, Y., Yin, Z., Zou, Z., Feng, S. and Xu, H. (2025) Nanopathways Modulating Postoperative Cognitive Dysfunction:

- Extracellular Vesicles. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article ID: 1613378. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1613378>
- [3] Ren, S., Yuan, F., Yuan, S., Zang, C., Zhang, Y. and Lang, B. (2022) Early Cognitive Dysfunction in Elderly Patients after Total Knee Arthroplasty: An Analysis of Risk Factors and Cognitive Functional Levels. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 5372603. <https://doi.org/10.1155/2022/5372603>
 - [4] Campbell, E. and Figueiro, M.G. (2024) Postoperative Cognitive Dysfunction: Spotlight on Light, Circadian Rhythms, and Sleep. *Frontiers in Neuroscience*, **18**, Article ID: 1390216. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1390216>
 - [5] Nešković, N., Budrovac, D., Kristek, G., Kovačić, B. and Škiljić, S. (2025) Postoperative Cognitive Dysfunction: Review of Pathophysiology, Diagnostics and Preventive Strategies. *Journal of Perioperative Practice*, **35**, 47-56. <https://doi.org/10.1177/17504589241229909>
 - [6] Zhao, W., Zhang, H. and Li, J. (2023) Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Orthopaedic Surgery: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **24**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07110-9>
 - [7] Li, Z., Yao, S., Cheng, M. and Chen, J. (2021) Evaluation of the Effect of Dexmedetomidine on Postoperative Cognitive Dysfunction through A β and Cytokines Analysis. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **20**, 515-522.
 - [8] Wang, D., He, X., Li, Z., Tao, H. and Bi, C. (2024) The Role of Dexmedetomidine Administered via Intravenous Infusion as Adjunctive Therapy to Mitigate Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Regional Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Anesthesiology*, **24**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s12871-024-02453-5>
 - [9] Jiménez-Pastor, J.M., Morales-Cané, I., Rodríguez-Cortés, F.J., López-Coletto, L., Valverde-León, R., Arévalo-Buitrago, P., et al. (2025) Interaction between Clock Genes, Melatonin and Cardiovascular Outcomes from ICU Patients. *Intensive Care Medicine Experimental*, **13**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s40635-025-00730-2>
 - [10] Cui, Y., Zheng, Z., Zhou, Q., Han, X., Liu, S., Xia, T., et al. (2025) The Role of Clock Control of DRP1 Activity Involved in Postoperative Cognitive Dysfunction. *Experimental Neurology*, **385**, Article 115140. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2025.115140>
 - [11] Wei, Y., Zhang, C., Wang, D., Wang, C., Sun, L. and Chen, P. (2022) Progress in Research on the Effect of Melatonin on Postoperative Cognitive Dysfunction in Older Patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article ID: 782358. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.782358>
 - [12] Zhu, H., Zhang, L., Xiao, F., Wu, L., Guo, Y., Zhang, Z., Xiao, Y., Sun, G., Yang, Q. and Guo, H. (2023) Melatonin-Driven NLRP3 Inflammation Inhibition Via Regulation of NF- κ B Nucleocytoplasmic Transport: Implications for Postoperative Cognitive Dysfunction. *Inflammation*, **46**, 1471-1492. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01822-5>
 - [13] Oberman, K., van Leeuwen, B.L., Nabben, M., Villafranca, J.E. and Schoemaker, R.G. (2024) J147 Affects Cognition and Anxiety after Surgery in Zucker Rats. *Physiology & Behavior*, **273**, Article 114413. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114413>
 - [14] Birnie, M.T., Claydon, M.D.B., Flynn, B.P., Yoshimura, M., Kershaw, Y.M., Demski-Allen, R.C.R., Barker, G.R.I., Warburton, E.C., Bortolotto, Z.A., Lightman, S.L. and Conway-Campbell, B.L. (2022) Circadian Regulation of Hippocampal Function Is Disrupted with Chronic Corticosteroid Treatment. *bioRxiv*.
 - [15] Sun, Z., Yang, N., Jia, X., Song, Y., Han, D., Wang, X., et al. (2022) Nobiletin Attenuates Anesthesia/Surgery-Induced Neurocognitive Decline by Preserving the Expression of Clock Genes in Mice. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article ID: 938874. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.938874>
 - [16] Song, C., Suo, Z., Wang, Z., Cao, J., Dong, Y. and Chen, Y. (2024) Melatonin Modulates Neuroinflammatory Response and Microglial Activation in Mice Exposed to Dim Blue Light at Night. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1416350. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1416350>
 - [17] Tavares, C., Memória, C.M., da Costa, L.G.V., Quintão, V.C., Antunes, A.A., Teodoro, D., et al. (2025) Effect of Melatonin on Postoperative Cognitive Function in Elderly Patients Submitted to Transurethral Resection of the Prostate under Spinal Anesthesia. *Clinics*, **80**, Article 100562. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100562>
 - [18] Li, Y., Long, S., Yu, J., Feng, J., Meng, S., Li, Y., et al. (2025) Preoperative Sleep Deprivation Exacerbates Anesthesia/Surgery-Induced Abnormal Gabaergic Neurotransmission and Neuronal Damage in the Hippocampus in Aged Mice. *Molecular Neurobiology*, **62**, 9385-9398. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-04851-3>
 - [19] Markovic, A., Kaess, M. and Tarokh, L. (2022) Heritability of REM Sleep Neurophysiology in Adolescence. *Translational Psychiatry*, **12**, Article No. 399. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02106-6>
 - [20] Mendoza-Alvarez, M., Balthasar, Y., Verbraecken, J., Claes, L., van Someren, E., van Marle, H.J.F., et al. (2025) Systematic Review: REM Sleep, Dysphoric Dreams and Nightmares as Transdiagnostic Features of Psychiatric Disorders with Emotion Dysregulation-Clinical Implications. *Sleep Medicine*, **127**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.12.037>

- [21] Glosemeyer, R.W., Diekelmann, S., Cassel, W., Kesper, K., Koehler, U., Westermann, S., *et al.* (2020) Selective Suppression of Rapid Eye Movement Sleep Increases Next-Day Negative Affect and Amygdala Responses to Social Exclusion. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 17325. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74169-8>
- [22] Puech, C., Badran, M., Runion, A.R., Barrow, M.B., Cataldo, K. and Gozal, D. (2023) Cognitive Impairments, Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier Permeability in Mice Exposed to Chronic Sleep Fragmentation during the Daylight Period. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 9880. <https://doi.org/10.3390/ijms24129880>
- [23] Rios, R.L., Kafashan, M., Hyché, O., Lenard, E., Lucey, B.P., Lenze, E.J., *et al.* (2023) Targeting Slow Wave Sleep Deficiency in Late-Life Depression: A Case Series with Propofol. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **31**, 643-652. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.03.009>
- [24] Keihani, A., Mayeli, A. and Ferrarelli, F. (2023) Circadian Rhythm Changes in Healthy Aging and Mild Cognitive Impairment. *Advanced Biology*, **7**, e2200237. <https://doi.org/10.1002/adbi.202200237>
- [25] Cordone, S., Scarpelli, S., Alfonsi, V., De Gennaro, L. and Gorgoni, M. (2021) Sleep-Based Interventions in Alzheimer's Disease: Promising Approaches from Prevention to Treatment along the Disease Trajectory. *Pharmaceuticals*, **14**, Article 383. <https://doi.org/10.3390/ph14040383>
- [26] Hou, T., Yang, C., Lai, T., Wu, Y. and Yang, C. (2024) Light Therapy in Chronic Migraine. *Current Pain and Headache Reports*, **28**, 621-626. <https://doi.org/10.1007/s11916-024-01258-y>
- [27] Knudsen-Clark, A.M., Mwangi, D., Cazarin, J., Morris, K., Baker, C., Hablitz, L.M., *et al.* (2024) Circadian Rhythms of Macrophages Are Altered by the Acidic Tumor Microenvironment. *EMBO Reports*, **25**, 5080-5112. <https://doi.org/10.1038/s44319-024-00288-2>
- [28] Roy, J., Wong, K.Y., Aquili, L., Uddin, M.S., Heng, B.C., Tipoe, G.L., *et al.* (2022) Role of Melatonin in Alzheimer's Disease: From Preclinical Studies to Novel Melatonin-Based Therapies. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **65**, Article 100986. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.100986>
- [29] Bohlman, C., McLaren, C., Ezzati, A., Vial, P., Ibrahim, D. and Anton, S.D. (2024) The Effects of Time-Restricted Eating on Sleep in Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article ID: 1419811. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1419811>
- [30] Ezzati, A., McLaren, C., Bohlman, C., Tamargo, J.A., Lin, Y. and Anton, S.D. (2024) Does Time-Restricted Eating Add Benefits to Calorie Restriction? a Systematic Review. *Obesity*, **32**, 640-654. <https://doi.org/10.1002/oby.23984>
- [31] Kim, J.Y., Kim, W. and Lee, K. (2023) The Role of Micrnas in the Molecular Link between Circadian Rhythm and Autism Spectrum Disorder. *Animal Cells and Systems*, **27**, 38-52. <https://doi.org/10.1080/19768354.2023.2180535>
- [32] 张野, 宋家乐, 路建. 围手术期睡眠障碍在术后认知功能障碍中作用的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(27): 137-140.
- [33] 王烨. 整形外科手术患者围术期睡眠障碍评估与术后睡眠障碍治疗[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [34] Pettit, R.J., Gregory, B., Stahl, S., Buller, L.T. and Deans, C. (2024) Total Joint Arthroplasty and Sleep: The State of the Evidence. *Arthroplasty Today*, **27**, Article 101383. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2024.101383>
- [35] Ong, J.C. and Gamaldo, C. (2020) Optimizing Behavioral Sleep Strategies. *Continuum*, **26**, 1075-1081. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000876>
- [36] Vital-Lopez, F.G., Doty, T.J. and Reifman, J. (2021) Optimal Sleep and Work Schedules to Maximize Alertness. *Sleep*, **44**, zsab144. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab144>
- [37] Shin, M., Crouse, J.J., Byrne, E.M., Mitchell, B.L., Lind, P., Parker, R., *et al.* (2024) Changes in Sleep Patterns in People with a History of Depression during the COVID-19 Pandemic: A Natural Experiment. *BMJ Mental Health*, **27**, e301067. <https://doi.org/10.1136/bmjment-2024-301067>
- [38] Li, Y., Lu, L. and Androulakis, I.P. (2024) The Physiological and Pharmacological Significance of the Circadian Timing of the HPA Axis: A Mathematical Modeling Approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **113**, 33-46. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.08.005>
- [39] Park, M., Cao, Y. and Hong, C.I. (2024) Methods for Assessing Circadian Rhythms and Cell Cycle in Intestinal Enteroids. In: Solanas, G. and Welz, P.S., Eds., *Methods in Molecular Biology*, Springer, 105-124. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2249-0_7
- [40] Verde, L., Galasso, M., Savastano, S., Colao, A., Barrea, L. and Muscogiuri, G. (2025) "Time" for Obesity-Related Cancers: The Role of Chrononutrition in Cancer Prevention and Treatment. *Seminars in Cancer Biology*, **114**, 15-28. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.06.002>
- [41] Li, D., Zhou, T., Gao, J., Wu, G. and Yang, G. (2024) Circadian Rhythms and Breast Cancer: From Molecular Level to Therapeutic Advancements. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 419.

<https://doi.org/10.1007/s00432-024-05917-w>

- [42] Mercadante, S. and Bellastella, A. (2024) Chrono-Endocrinology in Clinical Practice: A Journey from Pathophysiological to Therapeutic Aspects. *Life*, **14**, Article 546. <https://doi.org/10.3390/life14050546>