

生物节律与围术期并发症

黄 灿, 段光友, 黄 河*

重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆

收稿日期: 2025年12月9日; 录用日期: 2026年1月2日; 发布日期: 2026年1月14日

摘 要

生物节律调控着机体激素分泌、体温、心率、血压、代谢和免疫功能等多种生理过程。围术期并发症是影响手术患者预后的关键因素。近年来, 随着生物节律的深入研究, 其与手术预后的关系正成为围术期医学的研究热点。本文旨在归纳生物节律对围术期并发症的影响及临床证据, 为改善患者预后、加速术后康复提出新思路。

关键词

生物节律, 围术期并发症, 围术期医学, 综述

Circadian Rhythms and Perioperative Complications

Can Huang, Guangyou Duan, He Huang*

Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 9, 2025; accepted: January 2, 2026; published: January 14, 2026

Abstract

Circadian Rhythms regulate various physiological processes in the body, including hormone secretion, body temperature, heart rate, blood pressure, metabolism, and immune function. Perioperative complications are critical factors influencing the prognosis of surgical patients. In recent years, with in-depth research on biological rhythms, their relationship with surgical outcomes has become a hotspot in perioperative medicine. This article aims to summarize the impact of biological rhythms on perioperative complications and the clinical evidence, providing new insights for improving patient outcomes and accelerating postoperative recovery.

*通讯作者。

文章引用: 黄灿, 段光友, 黄河. 生物节律与围术期并发症[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 1341-1353.
DOI: 10.12677/acm.2026.161173

Keywords

Circadian Rhythms, Perioperative Complications, Perioperative Medicine, Review

Copyright © 2026 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：围术期医学的时间生物学范式

在现代医学的精密图景中，时间曾长期被视为一个线性的、物理的度量维度，主要用于记录手术时长或给药间隔。然而，随着时间生物学(Chronobiology)的深入研究，这一观念正在经历深刻的范式转变。生物体并非恒定不变的机械系统，而是一个随地球自转周期进行节律性振荡的高度动态的复杂系统。从基因转录到细胞代谢，从激素分泌到器官功能，几乎所有的生理过程都受到内源性昼夜节律(Circadian Rhythms)的严密调控。

昼夜节律是机体在约 24 小时周期内产生的内源性节律，由下丘脑视交叉上核主导，调控着激素分泌、体温、心率血压、代谢和免疫功能等多种生理过程。典型表现包括清晨皮质醇水平升高和夜间褪黑素分泌旺盛等，这种规律性的节奏使机体功能与昼夜环境相适应。在正常情况下，昼夜节律维持内稳态和器官系统的协调[1][2]。研究表明，生物节律紊乱可能带来广泛的健康影响[3]。手术麻醉等围术期应激往往会打破患者原有的生物节律：术中强烈照明、全身麻醉和手术创伤应激可抑制褪黑素等节律激素的正常分泌，病房/ICU 夜间噪声干扰和护理操作又常导致睡眠片段化。这种多因素引起的节律紊乱可能对患者围术期生理造成重要影响，并被认为是与多种术后并发症发生相关[3]。

近年研究开始揭示生物节律在围术期结局中的潜在作用。一些观察性研究显示，手术开始时间可能影响术后结果：例如下午进行的心脏手术术后主要不良心脏事件发生率显著低于上午手术[2]；在超过 10 万例手术的大数据分析中显示，上午手术的并发症发生率高于下午和夜间；此外，白天受到的创伤(伤口)较夜间愈合更迅速[1]。某些特定术式的术后出血风险也可能存在时间依赖性变化：有研究报道扁桃体切除术后出血在夜间发生频率更高[4]。然而，也有大型多中心研究未能发现手术时间对心脏手术主要结局有显著影响[5]。现有证据提示，机体昼夜节律状态可能影响手术应激反应及愈后，因此围术期保护和利用正常生物节律的策略，有望成为减少并发症、改善预后的新思路。

然而，不同并发症领域证据强度存在显著异质性，部分结论仅基于初步关联性观察[6][7]。例如，有研究发现手术开始时间对术后感染风险并无关联[6]。我们仍需进一步研究将其转化为切实可行的干预措施。随着人们对生物节律认识的深化，我们有理由期待，通过维护患者自身的“时间生理”，能够降低围术期并发症发生率，改善术后恢复质量。在未来的围术期医学中，时间维度或将成为与手术技术、麻醉管理同等重要的考量因素[3][8][9]。

2. 围术期疼痛与慢性术后疼痛

疼痛强度和机体对镇痛药物的反应存在昼夜波动现象已在动物和人类研究中得到证实。有研究发现术后疼痛常在夜间加剧，这可能与夜间机体应激激素水平降低、炎症介质相对升高有关。在一项针对第三磨牙拔除术患者的随机对照试验中，研究者将 NSAIDs 镇痛给予安排在白天时段(晨 8 时、午 13 时给布洛芬，晚 8 时给安慰剂)以符合生物节律，并与传统的昼夜均匀给药方案对比，结果并未观察到术后疼痛评分的显著差异(VAS 评分差异 0.5, 95% CI -0.38~1.39, $p > 0.05$) [10]，且两组患者术后追加镇痛药的

需求也无显著差异。该初步试验提示,仅通过在白天集中给予 NSAIDs 来改善夜间疼痛未取得预期成效[10]。有趣的是,该研究者注意到患者术后疼痛本身具有明显的昼夜节律:夜间疼痛评分最高,白天降低,因此推测镇痛的“时序治疗”在理论上可能有效,只是本研究夜间停药方案未能改善夜间疼痛,未来需更大样本的随机试验验证这一思路[10]。

动物研究为镇痛药物按昼夜节律给药提供了一定支持。在小鼠骨折模型中,有学者比较了活动期(相当于小鼠夜间)与休息期(白天)给予 NSAIDs 镇痛对愈合的影响。结果显示,活动期用药的小鼠术后第 14 天负重能力恢复更佳,骨折痊愈的骨组织容积和力学强度均显著高于休息期给药组;同时,活动期给药组小鼠愈合早期血清抗炎细胞因子(IL-13、IL-4 等)水平较休息期组更高,促炎因子(IL-1 β 等)水平更低[11]。该动物研究提示,在机体生理活跃时段给予镇痛抗炎治疗,可能有助于改善组织恢复和减轻炎症反应。虽然动物研究结果不能直接适用于临床,但为围术期镇痛的“时间优化”提供了机制依据,未来需进一步研究确认在人类术后是否存在类似规律。

关于生物节律与慢性术后疼痛(例如手术后持续数月的伤口痛或神经痛)的直接研究十分有限,仅有一些间接证据表明慢性疼痛患者的疼痛强度和症状常呈现昼夜波动,并可能与节律基因调控相关。一项正在进行的多中心前瞻性研究(CircaPain 研究)旨在阐明慢性疼痛患者疼痛节律性的生物心理社会因素及分子标志物。该研究计划通过长期随访和生物样本分析,识别疼痛的节律性表型及其与环境因素的关联,以期为基于昼夜节律的疼痛干预提供依据[12]。尽管这是一个研究方案,尚无结果,但反映出学界已关注将昼夜节律原理应用于慢性疼痛管理的可能性。例如,将镇痛药物的给药时间个体化、利用节律调节剂(如褪黑素等)辅助镇痛,或通过改善睡眠节律减轻慢性痛等。目前由于缺乏具体研究,尚无法确定生物节律紊乱是否会增加术后慢性疼痛的发生风险,但该方向值得进一步探索[12][13]。

3. 恶心、呕吐(PONV)

术后恶心呕吐是麻醉后常见并发症,其发生受麻醉药物、手术类型等多种因素影响。关于昼夜节律对 PONV 的作用,目前的研究结论并不一致且证据有限。有推测认为,机体胃肠功能和迷走神经张力存在昼夜波动,可能影响恶心呕吐的易感性。例如下午时段术后患者经历更长的禁食和液体丢失,或许会增加 PONV 风险。然而,一项最新的倾向评分匹配研究对 3808 例高风险 PONV 的择期手术进行了分析,结果发现手术时间(上午手术 vs 下午手术)对术后 24 小时内 PONV 的总体发生率和严重程度均无显著影响[14]。但另一项研究观察到下午 2 点开始的守住 PONV 发生率较清晨 7 点开始的手术略有升高[15]。这些差异提示 PONV 的昼夜节律效应可能存在细微而复杂的规律,但尚未得到普遍证实。总的来说,目前临床数据尚未一致支持“某一时间段手术 PONV 更高”的观点[14]。

值得关注的是,一些干预研究暗示,通过调节机体节律,有可能间接影响 PONV 发生率。在一项术后睡眠质量的文献综述中,多项研究结果显示针灸不仅能够改善术后睡眠,还显著减少了 PONV 的发生。治疗组患者术后恶心呕吐发生率不到 10%,而对照组超过一半的患者出现了 PONV [16]。针灸作用机制可能通过调节中枢神经递质和生物钟基因表达来稳定呕吐反射的阈值。此外,褪黑素这种昼夜节律激素也被认为具有一定的抗恶心作用。一些小型研究尝试在术前给予褪黑素以预防 PONV,表现出了轻度的保护效果,但由于研究规模较小,目前尚无确定结论。因此,在常规实践中尚未将其纳入标准防治方案。

综上,目前直接针对“手术昼夜时段与 PONV 风险”关系的证据较为匮乏和不一致。一方面,大样本研究未发现明显昼夜差异[14],另一方面通过调整节律(如针灸、可能的褪黑素补充)减轻 PONV 的手段呈现出一定效果[16]。这提示我们不能排除生物节律在 PONV 易感性中的作用,只是其影响可能相对隐匿或被其它强势因素(麻醉药、个体易感性)所掩盖。目前证据总体有限,需要更多专门设计的研究(例如控制术前饮食状态、麻醉用药一致情况下不同手术时段 PONV 发生率的前瞻性研究)来明确昼夜节律对术

后恶心呕吐的真实影响。在此之前,针对 PONV 的预防仍应主要依据患者风险因素和循证的抗吐策略。

4. 睡眠障碍

围术期睡眠障碍,特别是术后失眠和睡眠节律紊乱,是麻醉与 ICU 患者常见问题。手术后患者第一晚往往睡眠显著减少,有研究报道术后早期睡眠紊乱发生率高达 40% (例如一项胃肠手术患者的观察中 43.1% 出现术后睡眠障碍) [17]。造成睡眠障碍的因素包括手术疼痛、护理干扰,以及生物节律紊乱等。其中,昼夜节律的破坏被认为是术后睡眠质量差的重要机制之一:手术麻醉可抑制夜间褪黑素分泌高峰,ICU 病房的强光和噪音打断患者正常的黑暗-光照周期,共同导致睡眠-觉醒节律失调。睡眠不足不仅影响机体恢复,还与术后谵妄、认知功能障碍等神经并发症密切相关[8]。

多项研究已明确老年患者围术期睡眠紊乱会增加术后谵妄(POD)的风险。一篇针对老年围术期神经认知障碍的叙事综述总结道:无论术前还是术后出现的睡眠障碍,均是术后谵妄发生的显著危险因素[8]。机制方面,睡眠剥夺可引发中枢神经系统的炎症反应、血脑屏障功能紊乱,以及干扰褪黑素/皮质醇等节律激素分泌,从而增加术后谵妄风险。因此,围术期保护患者的正常睡眠-觉醒周期,可能有助于降低谵妄等并发症。研究显示,多种非药物和药物措施有助于改善术后睡眠,从而间接改善预后。其中,优化病房环境是简单有效的手段:一项研究发现,心脏 ICU 患者夜间佩戴耳塞和眼罩减少噪声和光照后,谵妄发生率明显降低[8]。同样,ICU 谵妄预防的指南也强调了非药物干预的重要性,包括昼夜周期的重新定向(白天保持光照和活动、夜间减少干扰)、睡眠促进等[18]。此外,合理应用镇静药可以在不抑制呼吸的前提下促进睡眠。右美托咪定是一种选择性 α_2 受体激动剂,具有类似生理睡眠的镇静特性。一项大型随机对照试验表明,每晚持续低剂量输注右美托咪定($0.1 \mu\text{g/kg}\cdot\text{h}$)不仅显著改善 ICU 内老年术后患者的睡眠质量,更将谵妄发生率从 23% 降低至 9% (OR 0.35, 95% CI 0.22~0.54, $p < 0.0001$) [19]。这一结果非常显著地体现了“以睡眠换谵妄预防”的理念:通过夜间持续轻度镇静,让患者获得近似自然的睡眠,从而保护大脑功能,减少谵妄。

除了环境和镇静措施,其他干预如促进日间适度运动锻炼也有益于夜间睡眠和术后恢复。有研究指出,规律体育锻炼可降低老年患者术后谵妄发生率[8]。运动可能通过提高睡眠驱动力、改善昼夜节律稳定性而发挥作用。药物方面,褪黑素及其类似物在围术期睡眠管理中引起关注。一项针对老年患者的研究给予患者术前及术后连续数日口服褪黑素 10 mg,结果虽然并未发现褪黑素降低 POCD 的发生率(后述),但褪黑素组患者主观睡眠质量评分有所改善,提示褪黑素在调整术后睡眠方面有一定作用[20]。另外,一项正在进行的多中心 RCT 专门针对自闭症谱系障碍(ASA 常伴睡眠问题)患者,在全麻前 7 天至术后 7 天预防性给予褪黑素受体激动剂雷美替胺,以观察其对术后睡眠障碍的预防效果[21]。该研究尚在开展,但代表了探索围术期节律调节疗法的新方向。值得一提的是,手术开始时间本身可能影响术后睡眠-觉醒模式:有研究发现下午施行的手术患者术后早期睡眠障碍发生率高于上午手术者,术后总睡眠时间也更短[22]。这些结果提示术中暴露时间对患者术后生理节律的改变值得关注。

基础研究也提供了生物节律影响术后睡眠的直观证据。一项老年小鼠的实验发现,手术加七氟烷麻醉会导致术后显著的睡眠结构紊乱。与术前基线相比,手术后小鼠进入快速眼动(REM)睡眠和非快速眼动(NREM)睡眠的潜伏期大幅延长(例如 REM 潜伏期延长至约 5 倍, $p < 0.01$),且 24 小时内睡眠-觉醒时间的正常分布被打乱:原本白天应占多数的 REM/NREM 睡眠时间明显减少,反而在夜间出现补偿性增加。更引人关注的是,手术造成小鼠睡眠-觉醒节律的相位前移约 2 小时,表现为昼夜交替时段睡眠量变化拐点提前[23]。这意味着手术麻醉导致了昼夜节律的移位。值得庆幸的是,预先给予褪黑素能够部分逆转上述改变:褪黑素处理的小鼠 REM/NREM 潜伏期延长被纠正,睡眠时间在昼夜间的异常分布得到改善,原本前移的节律相位也恢复正常[23]。这些动物数据表明,通过外源性补充节律激素,可以减轻手

术对睡眠及生物钟的扰乱,从而支持褪黑素在围术期保护睡眠节律的潜在作用[23]。

总而言之,围术期睡眠障碍与生物节律密切相关。睡眠不佳不仅本身影响患者舒适度,还可诱发谵妄、疼痛难控等连锁反应。因此,临床上应重视围术期患者的睡眠管理,包括创造良好的睡眠环境(暗环境、降低干扰)、合理使用有利于睡眠且不抑制呼吸的镇静药(如右美托咪定),以及必要时考虑褪黑素等助眠措施。在这一过程中,充分利用人体自身的昼夜节律规律,尽量模拟正常的昼夜交替,对于加速术后康复具有重要意义。

5. 谵妄和认知功能障碍(POD/POCD)

术后谵妄是老年患者手术后常见并发症之一。在心脏术后 ICU 患者中,谵妄的发生率可达 30%左右[24]。其发生机制涉及患者基础情况、手术类型和围术期管理等多因素交互作用,其中睡眠-觉醒节律的破坏被认为是重要机制之一[8]。维护正常睡眠可能有助于预防术后谵妄[19]。ICU 谵妄预防的指南强调非药物干预的重要性,包括昼夜周期的重新定向(白天保持光照和活动、夜间减少干扰)、促进患者夜间睡眠等[18]。

作为昼夜节律的重要标志物,褪黑素水平的变化在谵妄患者中受到大量研究。一项针对老年髋部骨折患者的小样本研究显示,术前脑脊液中褪黑素的浓度在谵妄组与非谵妄组间无显著差异[25]。这一初步结果未能证明褪黑素与谵妄的关联。然而,该研究具有小样本量和仅测定单次时间点的局限。另一项后续研究检测了髋部骨折患者围术期血浆褪黑素水平,在更大的样本中同样未发现谵妄患者与无谵妄患者的褪黑素水平有显著差异[26]。但该研究发现手术后所有患者清晨血浆褪黑素水平均较术前显著升高(最高三分位水平术后样本占比显著增加,OR 2.11, 95% CI 1.17~3.82, $p=0.01$),提示手术应激或麻醉可能诱导褪黑素分泌模式异常。不过,无论术前术后,谵妄组与非谵妄组褪黑素浓度并无明显不同。该研究者推测,手术和高龄可导致昼夜节律紊乱(如褪黑素代谢改变),但单次检测未能抓住谵妄患者褪黑素节律的变化。他们建议未来进行更高频率的节律监测,并研究补充褪黑素对谵妄的干预作用。总的来说,早期研究未能通过单点测量得出“谵妄患者褪黑素缺乏”的结论。

最新的一项前瞻性队列临床实验直接证明了谵妄与褪黑素节律丧失之间的关联。该研究对髋关节手术患者围术期唾液褪黑素的昼夜节律进行了动态监测[27]。结果发现,不发生谵妄的患者在术后依然保持了正常的褪黑素昼夜节律:即白天褪黑素维持低水平,夜间显著升高。“非谵妄”组的日夜褪黑素水平差异明显(经方差分析,日夜效应显著, $p<0.001$),表明生物钟功能良好。发生谵妄的患者群体中,术后褪黑素节律消失:白天和夜间的褪黑素浓度几乎无差异。统计学上,谵妄组日夜褪黑素曲线无显著昼夜效应。换言之,谵妄患者在术后经历了褪黑素分泌模式的紊乱,夜间不能正常分泌较高水平的褪黑素。这项试验的谵妄发生率为 35.3%,虽然样本不大但结果清晰地支持术后谵妄与患者生物节律(以褪黑素为代表)的破坏密切相关[27]这一结论。由此可推测,维持或恢复正常的褪黑素节律(例如夜间保证黑暗以促进内源性褪黑素分泌)可能有助于谵妄的预防和治疗。

一些干预性临床研究尝试应用褪黑素预防术后谵妄和认知障碍。在一项双盲 RCT 中,118 例老年男性患者(行经尿道前列腺切除术,腰麻)被随机分入褪黑素组和安慰剂组[20]。褪黑素组在术前一晚及术后连续 3 晚口服 10 mg 褪黑素,试图借此稳定患者围术期的生物钟节律。主要结局是术后第 21 天延迟神经认知恢复(相当于早期 POCD)发生率。结果褪黑素组发生率为 15.5%,安慰剂组为 5%,两者差异无统计学意义($p=0.113$) [20]。但在一些神经心理测验次要结局上,褪黑素组表现优于安慰剂组:如延迟词语记忆和数字广度测试中,服用褪黑素的患者成绩更好。这提示褪黑素可能对特定认知域有细微改善作用,但不足以整体降低 POCD 发生。这项研究提示,单纯围术期短期给予褪黑素对预防 POCD 效果有限。但褪黑素良好的安全性和对睡眠/注意力等方面的益处,仍值得进一步研究,例如更大剂量或更长疗程是否

有更明显效果。

皮质醇是另一种重要的昼夜节律荷尔蒙,其清晨高、午夜低的节律对应着应激反应和代谢调节。围术期应激可导致皮质醇分泌模式的改变。一项前瞻性研究考察了术前皮质醇昼夜节律指标对 POCD 的预测价值。该研究测量老年患者术前清晨和晚间的唾液皮质醇,计算 AM/PM 比值,并在术后 1 周评估 POCD [28]。结果显示:术前唾液皮质醇的 AM/PM 比值越高,患者术后早期发生 POCD 的风险越大(OR 1.56, 95% CI 1.20~2.02, $p = 0.001$) [28]。即使校正基线认知功能后,这一关联仍然显著。高 AM/PM 比值通常意味着清晨皮质醇相对过高或黄昏时过低,反映 HPA 轴节律可能过于“尖锐”或节律相位提前。这种异常节律可能提示患者应激调节能力失衡,从而更易出现术后认知下降。但该研究仍有其局限,例如 POCD 评估随访仅限术后 7 天、未观察长期认知情况。但这一结果仍提供了重要线索:术前生物节律状态(以皮质醇节律衡量)可能是 POCD 的一个易感因素[28]。这也为开发简便的生物标志物预测 POCD 提供了方向——唾液皮质醇节律检测可能辅助筛查高危患者。

生物节律对术后脑功能影响的复杂性,也体现于一些遗传学研究中。一项对心脏术后谵妄的研究检测了褪黑素受体 1B 基因(MTNR1B)多态性,结果发现携带 MTNR1B 基因 rs10830963 位点高风险纯合基因型(GG)的患者谵妄发生率显著高于未携带风险等位基因者(57% vs 20%, OR 约 5.2, $p = 0.05$)。即使调整患者基线认知功能,风险基因型依然与谵妄强相关[29]。由于样本很小(GG 型仅 7 例),这一结果需谨慎对待,但提示个体对术后谵妄的易感性可能受生物节律相关基因影响。这为将来进行更大样本的遗传研究以及针对节律通路的个体化预防开辟了方向。

综合来看,当前证据支持围术期生物节律紊乱与谵妄/认知功能障碍密切相关。临床上已初步尝试通过维护/重建生物节律来预防谵妄,如夜间给予类生理镇静促进睡眠[19]、补充褪黑素[20]或改善病房环境[8],部分取得积极效果。然而,这些干预的疗效有待更大规模研究确认。一些因素(如患者自身节律状况、基因型等)也可能影响干预效果,需要纳入今后研究考量。值得关注的是,针对生物节律的干预往往简单、安全(如光照管理、耳塞眼罩等环境措施),具有较高的实践价值。因此,未来的研究和实践应进一步重视围术期生物节律管理,包括开发预测谵妄发生的节律生物标志物、设计多模态节律保护方案,以及针对重点人群(如高龄或节律紊乱高风险者)制定个体化的节律干预策略[28]。

6. 心血管并发症

围术期心血管功能表现出一定的昼夜节律特点已在众多研究中得到证实。例如正常情况下交感神经活动和血压在清晨达到高峰、夜间降低,心肌缺血、心律失常等事件的自然发生亦存在昼夜波动倾向。手术应激和麻醉可能打破这些生理节律,导致围术期血流动力学反应的时间依赖性差异。有研究报道,上午接受心脏手术的患者术后发生低心排和心肌损伤等并发症的风险趋势高于下午手术者,但不同的研究结论并不一致[2] [5]。一项前瞻性研究显示,下午进循环心脏手术患者术后主要不良心脏事件发生率较上午组降低[2]。相反,另一项纳入多个中心的回顾性研究未发现冠状动脉旁路移植术患者的术后死亡率或并发症在上午与下午手术间有差异[5]。这些结果提示心脏手术的昼夜效果可能因研究人群和手术类型而异。目前,对于择期心脏手术而言,在保证医疗资源的前提下,将某些高风险操作安排在节律上对患者更有利的时段(例如下午进行需阻断血流的非心脏手术)可能有一定益处。但对于不可避免的夜间手术,则应加强围术期支持和监测,以弥补患者在昼夜节律低谷期可能面临的生理劣势[6]。

一些基础和临床研究已经揭示心肌对缺血再灌注损伤的耐受性存在昼夜差异。在一项前瞻性观察性单中心研究中,随机将接受主动脉瓣置换术的患者安排在上午或下午手术,并测定围术期心肌肌钙蛋白释放量以评价心肌损伤程度。结果发现下午手术组患者的围术期心肌损伤程度显著低于清晨手术组,下午组肌钙蛋白曲线下面积仅为上午组的约 79% (比值 0.79, 95% CI 0.68~0.93),主要心脏并发事件(如低

心排、心衰等)发生率也降低约一半[2]。这一差异被认为与心肌生物钟有关:上午是人体昼夜节律的“主动相”开始,交感兴奋高,更易诱发心肌缺血;下午心肌可能处于基因表达的保护相。例如, Montaigne 等在临床试验的基础上进行的小鼠实验表明,阻断昼夜节律蛋白 *Rev-Erb α* 的作用,可在小鼠睡眠相(相当于人体凌晨)模拟出类似下午时段的心肌保护效应,提高缺血耐受。也就是说,通过调控分子钟,下调 *Rev-Erb α* 通路,心肌对于低氧-再氧合损伤的耐受性增强,如同把本应敏感的清晨时相转换成了耐受的下午时相。这一定程度解释了下午手术心肌损伤小的机制[2]。在上述临床研究中,研究者报告下午接受瓣膜手术的患者术后一年内主要心脏不良事件风险较上午手术者下降一半,因此建议如果病情允许,可考虑将需要心肌缺血时间较长的心脏手术安排在下午进行,以利用机体自身的节律优势[1]。

目前关于手术时间对心脏手术结局影响的研究呈现出较为复杂且结论不一致的态势,不同研究之间的结果存在明显矛盾。以 Montaigne 等人开展的研究为例,其结果显示下午接受主动脉瓣手术的患者,在围术期心肌损伤指标上显著低于上午接受手术[2]的患者;然而,在 Nemeth 等所进行的一项多中心研究中,却观察到接受冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者在上午手术与下午手术之间的临床结局并未呈现类似差异[5]。这些相互矛盾的发现提示,手术类型的不同、患者基线特征的差异以及各医疗中心围术期管理流程的不一致,可能是导致现有研究结论缺乏一致性的关键影响因素。具体而言,瓣膜手术——尤其是主动脉瓣置换术——通常伴随着较长的心肌缺血时间,患者在术中对于心肌保护措施的依赖性更高;相比之下,CABG 手术虽然同样涉及心肌的缺血与再灌注过程,但其手术策略更侧重于血运重建,所造成的生理应激模式与瓣膜手术存在区别。因此,接受瓣膜手术的患者可能对手术时间的昼夜节律效应更为敏感。此外,两项研究在人群选择上也存在显著异质性: Montaigne 研究中的患者年龄普遍偏大(平均超过 70 岁),且该研究主要基于单一中心的临床经验;而 Nemeth 研究则涵盖了多中心数据,所纳入的 CABG 患者群体相对更年轻、合并症较少。高龄患者常伴有昼夜节律调节能力的下降,因此可能更容易受到手术时机的影响。另一方面,不同中心在围术期管理的具体细节:如麻醉深度的监测、术中血流动力学调控策略、术后镇痛与镇静方案等也存在较大差异,这些因素均可能在一定程度上掩盖或放大手术时间对患者结局的实际影响。

对于非心脏手术,一项前瞻性研究对 1641 例存在心血管风险的非心脏手术患者进行了上午 vs 下午手术的对比分析[30]。倾向评分匹配后结果显示,下午组围术期心肌损伤(PMI)的发生率为 16.4%,与上午组的 15.8%几乎相当,差异无统计学意义。这提示在普通非心脏手术中,手术时间对围术期心肌损伤的直接影响可能不明显。然而,该研究令人意外地发现:下午手术患者在术后一年内发生心肌梗死(AMI)的累积发生率显著高于上午手术(4.1% vs 1.2%,校正 HR 3.44, $p = 0.03$)。作者对此的解释并不十分明确,推测可能与下午手术患者术后应激反应更剧烈或未测量的混杂因素有关。这一结果需谨慎解读,但提示手术时间可能对长期心脏事件有影响,其机制复杂并需进一步研究。在多个研究不一致的情况下,目前尚不能一概而论下午手术一定更有利于所有患者的心脏结果,但至少在特定情况下(如心脏手术),把握生物节律优势可能获益。

大样本流行病学分析进一步揭示手术时间与并发症的整体关联。一项大样本研究从宏观上考察了手术开始时间与综合并发症率的关系。Ding 等回顾了中国一家大型医院超过 10 万例手术记录,构建模型分析手术时段对并发症的影响[31]。结果发现,上午开始的手术并发症率最高(7.73%),下午次之(6.18%),傍晚及夜间最低(4.44%)。手术开始时间在每日 8~9 时达到并发症发生的峰值(发生率 13.75%)。这一趋势在调整病例性质后仍存在,但夜间手术例数相对较少,可信区间较宽,需要更大样本验证。值得注意的是,在机器学习模型中,“手术持续时间”被评为预测并发症的最重要因素,远超过手术开始时间等变量[31]。换言之,手术做得越久、患者病情越复杂,对并发症风险的影响胜过了昼夜时段本身。这提示生物节律虽有影响,但并非决定因素,其效应可能与术者和患者因素交织。实际临床中,不宜仅凭时间早

晚调整手术安排, 还需综合考虑医疗资源、患者耐受等。不过, 该研究的发现也促使我们思考是否有优化空间, 例如在保证安全的前提下, 尽量避免凌晨时段进行非紧急手术, 从而减少夜间人力物力不足和患者生物节律紊乱带来的风险。

生物节律对自主神经张力的调节直接关系到心律稳定性。在心律失常方面, 有节律相关机制值得关注。一项针对心脏手术患者的前瞻性研究尝试通过围术期使用右美托咪定来降低新发房颤和谵妄发生, 但结果未见显著效果[32]。这提示心律失常的发生受多因素影响, 仅调整节律因素可能不足。不过, 一些荟萃分析提出优化镇静镇痛(如应用右美托咪定)在一定程度上可降低心脏术后谵妄和房颤发生率[33]。值得注意的是, 一些研究还发现手术时间可能影响围术期其它器官的结局: 例如有学者报道在心脏手术中, 下午手术患者的术后急性肾损伤发生率较上午手术者降低[34]。此外, 昼夜节律对供体-受体生理状态的影响在器官移植领域也受到关注。有研究分析心脏移植的资料发现, 夜间(非正常工作时间)实施心脏移植与白天手术的长期移植物存活率差异不大[35]。上述结果提示, 我们应综合考虑昼夜节律因素和患者个体情况, 以制定最佳手术计划和术后管理策略。

除心肌缺血和心律失常外, 昼夜节律可能影响出血和感染等间接心血管相关的并发症。有报道指出, 在器官移植等大型手术中, 夜间手术的不良事件风险更高。一项肝移植回顾性分析发现, 夜间进行的肝移植术中大出血发生率高于白天(11.1% vs 2.0%, $p = 0.048$), 术后腹腔感染率也显著升高(20.0% vs 6.9%, $p = 0.038$) [9]。作者将此归因于两方面: 其一, 患者在昼夜节律异常时段接受手术可能应激反应更剧烈、凝血节律等被扰乱; 其二, 夜班时段医疗团队精力和反应可能不及日间。这些因素共同导致夜间手术并发症率上升。该研究建议若非紧急, 尽量避免深夜实施复杂移植手术, 并确保术者充分休息后再操作。这从侧面印证了生物节律不仅影响患者, 也影响医务人员的状态, 从而间接关系到手术安全。虽然这一建议主要基于单中心经验, 但对需长时间手术的病例仍有参考意义。

总的来说, 生物节律不仅影响患者, 也影响医务人员的状态, 从而间接关系到手术安全。夜间时段工作人员疲劳、医疗资源相对薄弱, 可能增加紧急手术风险[6]。因此对于择期手术, 合理选择在患者和团队状态最佳的时间进行可能有益。而对于不可避免的夜间手术, 则应投入更多的监护和支持措施。

7. 呼吸系统并发症

围术期呼吸系统并发症如呼吸抑制、低氧血症、肺部感染等也可能受到生物节律的影响。生理情况下, 呼吸系统表现出昼夜节律: 人在夜间睡眠时通气驱动减弱, 呼吸频率和潮气量较日间略降低, 动脉氧饱和度可能轻度下降。这种夜间通气低谷叠加麻醉和镇静剂的作用, 可能使术后夜间成为呼吸并发症的易发时段。一项前瞻性观察性研究提示夜间术后是低氧事件高发时段, 应重点防范[36]。对于需要夜间苏醒的患者, 应加强气道管理和氧疗支持。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种常见睡眠呼吸障碍, 与昼夜节律紊乱密切相关(如 OSA 患者褪黑素分泌节律常异常)。有研究显示, OSA 患者术后心血管并发症(如心肌梗死、心脏骤停)发生率是非 OSA 患者的 3 倍左右[37]; 在择期外科手术中, OSA 患者住院时间和医疗资源消耗也明显增加。这些数据提示慢性睡眠节律紊乱状态(OSA 导致的夜间反复低氧和觉醒)可能令患者在围术期更脆弱, 更易发生呼吸和循环事件。因此, 围术期应常规筛查评估 OSA, 高危者术后加强呼吸监测, 必要时给予持续气道正压通气支持, 以渡过危险的睡眠时段。肺通气功能的昼夜变化也同样值得关注: 健康人的肺通气功能在下午晚些时候通常略优于清晨, 这与昼夜节律和体温节律等因素有关。但术后患者的肺功能受疼痛、残余麻醉药物等影响较大, 昼夜模式往往被掩盖。一些呼吸相关并发症如肺不张、分泌物潴留可能在夜间加重, 因为患者夜间咳嗽反射减弱、自主活动减少。所以临床上对夜间的呼吸治疗(如定时翻身拍背、低流量氧气吸入)不可松懈。此外, 某些全麻药物的呼吸抑制作用可能存在昼夜差异, 有研究提示, 全麻维持中使用地氟醚麻醉对机体生物钟基因表达的影响与麻醉实施的时

段相关[38]。尽管这些发现还需进一步验证,但提示麻醉方式和时间安排可能影响患者术后生理节律恢复。

Table 1. Perioperative complications and related research

表 1. 围术期并发症及其相关研究

并发症	关键研究	样本量	主要结论	证据等级 (GRADE)	备注
心肌损伤	心脏手术围手术期心肌损伤白天变异及 Rev-Erba 拮抗剂预防: 单中心倾向匹配队列研究和随机研究[2]	596	下午行主动脉瓣手术者, 围术期心肌损伤程度较上午手术组降低 21% (肌钙蛋白曲线下面积比值 0.79)。	中等(B)	单中心 RCT, 效应明确, 但需多中心验证。
长期心梗风险	非心脏手术中围手术期心肌损伤的白天变异及其对结局的影响[30]	1641	下午非心脏手术患者, 术后 1 年心梗发生率高于上午组(校正 HR 3.44)。	低(C)	前瞻性队列, 但为意外发现, 机制不明, 存在混杂偏倚。
出血与感染	昼夜节律对肝细胞癌患者肝移植手术结果有影响: 单一中心 147 例病例的回顾性分析[9]	147	夜间肝移植术中大出血 (11.1% vs 2.0%)及术后腹腔感染(20.0% vs 6.9%)风险显著增高。	低(C)	回顾性单中心研究, 混杂因素多(如夜间团队状态)。
谵妄	髋关节置换术后谵妄与褪黑素心律丧失的关联: 一项初步研究[27]	34	谵妄患者术后唾液褪黑素昼夜节律消失, 而非谵妄组节律保持完整。	中等(B)	前瞻性队列, 机制关联性强, 但样本量小。
认知障碍	术前唾液皮质醇上午/晚间比预测老年患者非心脏手术后早期认知功能障碍[28]	120	术晨/晚唾液皮质醇比值 (AM/PM)越高, 术后早期 POCD 风险越大(OR 1.56)。	低(C)	前瞻性队列, 为预测性生物标志物, 需独立验证。
睡眠障碍	右美托咪定用于预防非心脏手术后老年患者的谵妄: 一项随机、双盲、安慰剂对照试验[19]	700	夜间小剂量右美托咪定将 ICU 老年患者谵妄发生率从 23%降至 9% (OR 0.35)。	高(A)	高质量大样本 RCT, 直接证明改善睡眠可预防谵妄。
低氧血症	2021 年, 在埃塞俄比亚西南部吉马医疗中心接受全身麻醉急诊手术的成年患者早期术后低氧血症及其相关因素: 一项前瞻性观察性研究[36]	352	术后夜间是低氧事件的高发时段, 风险显著高于白天。	低(C)	结论一致, 但多来自观察性监测数据, 存在混杂。
OSA 相关风险	脊柱手术中睡眠障碍与术后结局的相关性: 叙述性综述[37]		未治疗的中重度 OSA 患者, 术后心血管事件风险约为非 OSA 患者的 3 倍。	中等(B)	基于大量观察性研究的汇总, 证据一致性强。
镇痛时序疗效	阻生第三磨牙拔除后的非甾体抗炎药时间疗法: 一项随机对照试验[10]	70	与常规给药相比, 日间集中给予 NSAIDs 未能显著改善术后疼痛评分。	中等(B)	RCT 设计, 但样本量不足以致可能为假阴性。
组织修复	手术时间与术后恶心-呕吐发生率的关联: 倾向评分匹配分析[11]	3808	在活动期(夜间)给予 NSAIDs, 较休息期给药能显著改善骨折愈合的力学强度与炎症指标。	极低(D)	动物实验, 机制探索性强, 但临床转化性待证实。

总的来看, 呼吸并发症与昼夜节律的关系尚属新兴课题。已有数据提示夜间术后是低氧事件高发时段, 应重点防范[36]。对此, 可采取的措施包括: 术后尽早撤除镇静以恢复自主呼吸驱动、夜间给予足量氧疗、对存在 OSA 的患者加强夜间气道支持等。同时, 若手术可选择时间且患者存在明显昼夜差异的呼吸问题(如严重日间清醒低氧或显著夜间睡眠低氧), 也许安排在白天手术、让患者在白天苏醒会更安全。

遗憾的是,目前直接对照昼夜时段的呼吸结局研究很少,这是未来值得深入的领域。随着监测技术的进步,我们或许可以通过持续监测患者围术期的生物节律指标(如运动、体温、激素等),及时发现节律紊乱并给予纠正,从而减少由此导致的呼吸并发症[39]。例如,一项研究表明,对重症颅脑损伤患者进行脑温昼夜节律的监测,其紊乱程度与预后不良独立相关[39]。未来,通过可穿戴设备等技术获取患者术后生理活动的昼夜节律数据,并应用机器学习算法预测恢复轨迹,也成为研究热点[37]。

8. 结语

生物节律广泛参与了人体对围术期生理挑战的反应调节。近年来积累的证据表明,从疼痛感知到神经、心肺功能,各类围术期并发症都不同程度地受到昼夜节律的影响。例如术后疼痛在昼夜间强度波动,睡眠节律紊乱可诱发谵妄,心肌和循环系统的节律性改变影响缺血耐受和血流动力学,夜间术后低氧风险增加等。生物节律为我们提供了一个独特视角去审视围术期并发症发生机理和防治途径。尽管现有证据普遍为中低级(见表1),但总体而言,维持患者围术期正常昼夜节律具有潜在益处。对于择期手术,应尽量选择患者生理状态最佳的时段进行;针对无法避免的夜间手术,则需强化围术期支持措施,以弥补患者在节律低谷期的脆弱性[6]。

此外,围术期加强节律管理对于某些慢性问题(如OSA、慢性疼痛等)的长期结局可能也有积极影响[13][37]。在心脏、神经等系统的围术期护理中,重视“时间医学”因素有望改善患者术后恢复质量[2][5][27]。当然,应当承认,目前很多研究仍属于初步或单中心性质,证据质量有限,尚不足以立刻改变指南。这提示我们在解读生物节律作用时需谨慎,避免夸大单一研究的结论。同时,这也正是未来研究的重要方向——需要更多大规模、多中心的随机对照试验和队列研究来验证生物节律相关干预的效果,以及厘清其机制[7]-[9]。

展望未来,围术期生物节律医学正朝着更具临床针对性和个体化管理的方向深入发展,以下几个方向不仅具有科研价值,更具备临床转化的显示意义:(1) 优化手术与麻醉时序:根据患者个体的节律特点(如“晨型”或“夜型”)、术前睡眠质量、遗传节律特征、手术类型,制定更合理的手术排程,以减少生物钟紊乱对患者的冲击。尤其在择期手术中,这种“时间个性化”有望成为增强医疗安全与患者舒适度的一个可控变累。初步证据已显示下午时段进行某些手术可能获益于生理节律优势,比如减少心肌损伤等[2],但仍需进一步研究确认并扩展到其它手术领域;(2) 围术期节律监测与支持:开发简便的节律监测手段,如佩戴式传感器连续跟踪患者活动-静息周期、皮肤体温节律已成为可能。未来的重点是如何将这些技术整合进常规监护系统,建立预警机制,实现对节律紊乱的早期识别与干预。在ICU等特殊环境中,通过智能照明系统模拟自然的光暗循环,并结合“安静时段”设置,可帮助患者维持或重建内在的生物节律,这对预防谵妄、改善睡眠具有积极意义。(3) 节律调节药物的应用:包括褪黑素及其受体激动剂、促醒剂或食欲素拮抗剂等。这些药物可以视具体情况,用于预防术后谵妄(如睡前给予低剂量褪黑素调整节律)或改善术后睡眠(如术后短期使用食欲素受体拮抗剂诱导更接近自然睡眠的状态)。目前相关药物研究尚在初期,一些试验结果不一,需要探索最佳剂量和给药时机;(4) 个体化与多学科合作:正如谵妄的遗传易感性研究所揭示的,不同患者对节律紊乱的耐受度不同[7][40]。未来或许可以通过基因检测、术前节律评估等手段,识别高危个体并给予针对性预防。例如,对平素失眠或节律不稳的患者,围术期加强节律管理;对有OSA等睡眠呼吸障碍者,重点防范夜间低氧和心律问题等。此外,推进麻醉科、手术科与睡眠医学、老年医学等领域专家的合作,有助于制定综合干预策略,将围术期管理从“监护生命体征”拓展到“监护生物节律”[3][35]。

总之,生物节律为我们提供了一个独特的视角去审视围术期并发症的发生机理和防治途径。当前证据提示了节律因素的重要性,但仍需进一步研究将其转化为切实可行的临床措施。随着人们对这一领域

认识的深化, 我们有理由期待, 通过维护患者自身的“时间生理”, 能够降低围术期并发症发生率, 改善术后恢复质量。在未来的围术期医学中, 时间维度或将成为与手术技术、麻醉管理同等重要的考量因素之一[8] [19]。我们正站在“时辰医学”与围术期医学交叉的新起点, 进一步的高质量研究将为这一充满潜力的方向提供更坚实的依据[8] [9]。

参考文献

- [1] Gulland, A. (2017) Sixty Seconds on...the Circadian Rhythm. *BMJ*, **359**, j5243. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5243>
- [2] Montaigne, D., Marechal, X., Modine, T., Coisne, A., Mouton, S., Fayad, G., *et al.* (2018) Daytime Variation of Perioperative Myocardial Injury in Cardiac Surgery and Its Prevention by Rev-Erba Antagonism: A Single-Centre Propensity-Matched Cohort Study and a Randomised Study. *The Lancet*, **391**, 59-69. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32132-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32132-3)
- [3] Smolensky, M.H., Hermida, R.C., Reinberg, A., Sackett-Lundeen, L. and Portaluppi, F. (2016) Circadian Disruption: New Clinical Perspective of Disease Pathology and Basis for Chronotherapeutic Intervention. *Chronobiology International*, **33**, 1101-1119. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1184678>
- [4] Kim, S.J., Walsh, J., Tunkel, D.E., Boss, E.F., Ryan, M. and Lee, A.H. (2020) Frequency of Post-Tonsillectomy Hemorrhage Relative to Time of Day. *The Laryngoscope*, **130**, 1823-1827. <https://doi.org/10.1002/lary.28302>
- [5] Nemeth, S., Schnell, S., Argenziano, M., Ning, Y. and Kurlansky, P. (2021) Daytime Variation Does Not Impact Outcome of Cardiac Surgery: Results from a Diverse, Multi-Institutional Cardiac Surgery Network. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **162**, 56-67.e44. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.131>
- [6] Guidry, C.A., Davies, S.W., Willis, R.N., Dietch, Z.C., Shah, P.M. and Sawyer, R.G. (2016) Operative Start Time Does Not Affect Post-Operative Infection Risk. *Surgical Infections*, **17**, 547-551. <https://doi.org/10.1089/sur.2015.150>
- [7] Lineaweaver, W.C. (2020) Sleep Deprivation Studies and Their Culture of Overstatement. *Annals of Plastic Surgery*, **84**, 251-252. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000002229>
- [8] Chen, C., Zhai, R., Lan, X., Yang, S., Tang, S., Xiong, X., *et al.* (2024) The Influence of Sleep Disorders on Perioperative Neurocognitive Disorders among the Elderly: A Narrative Review. *Ibrain*, **10**, 197-216. <https://doi.org/10.1002/ibra.12167>
- [9] Ren, S., Xu, L., Wang, P., Li, L., Hu, Y., Xu, M., *et al.* (2019) Circadian Rhythms Have Effects on Surgical Outcomes of Liver Transplantation for Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Analysis of 147 Cases in a Single Center. *Transplantation Proceedings*, **51**, 1913-1919. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.033>
- [10] Tamimi, Z., Abusamak, M., Al-Waeli, H., Al-Tamimi, M., Al Habashneh, R., Ghanim, M., *et al.* (2022) NSAID Chronotherapy after Impacted Third Molar Extraction: A Randomized Controlled Trial. *Oral and Maxillofacial Surgery*, **26**, 663-672. <https://doi.org/10.1007/s10006-021-01029-8>
- [11] Al-Waeli, H., Nicolau, B., Stone, L., Abu Nada, L., Gao, Q., Abdallah, M., *et al.* (2020) Chronotherapy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs May Enhance Postoperative Recovery. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 468. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57215-y>
- [12] Taccardi, D., Gowdy, H.G.M., Singer Norris, L., Daly-Cyr, J., Zacharias, A.M., Lu, Z., *et al.* (2024) Longitudinal Multisite Study of the Chronobiological Control of Chronic Pain: The Circahealth Circapain Study Protocol. *BMJ Open*, **14**, e086801. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-086801>
- [13] Radhakrishna, U., Kuracha, M.R., Hamzavi, I., Saiyed, N., Prajapati, J., Rawal, R.M., *et al.* (2025) Impaired Molecular Mechanisms Contributing to Chronic Pain in Patients with Hidradenitis Suppurativa: Exploring Potential Biomarkers and Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 1039. <https://doi.org/10.3390/ijms26031039>
- [14] Khan, S.A., Lim, H., Hari Krishnan, S. and Kothandan, H. (2024) Association between the Time of Surgery and the Incidence of Postoperative Nausea-Vomiting: A Propensity Score Matched Analysis. *Cureus*, **16**, e72737. <https://doi.org/10.7759/cureus.72737>
<https://www.cureus.com/articles/290690-association-between-the-time-of-surgery-and-the-incidence-of-postoperative-nausea-vomiting-a-propensity-score-matched-analysis>
- [15] Wright, M.C. (2006) Time of Day Effects on the Incidence of Anesthetic Adverse Events. *Quality and Safety in Health Care*, **15**, 258-263. <https://doi.org/10.1136/qshc.2005.017566>
- [16] Song, B., Luo, M. and Zhu, J. (2021) The Efficacy of Acupuncture in Postoperative Sleep Quality: A Literature Review. *Sleep and Breathing*, **25**, 571-577. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02187-x>
- [17] Fang, Y., Zhang, Y., Wang, G., Guan, J., Wang, H., Shao, M., *et al.* (2025) Autonomic Function Effects on Postoperative

- Sleep Disorder: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Surgery*, **111**, 7010-7020. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000002630>
- [18] Blair, G.J., Mehmood, T., Rudnick, M., Kuschner, W.G. and Barr, J. (2019) Nonpharmacologic and Medication Minimization Strategies for the Prevention and Treatment of ICU Delirium: A Narrative Review. *Journal of Intensive Care Medicine*, **34**, 183-190. <https://doi.org/10.1177/0885066618771528>
- [19] Su, X., Meng, Z., Wu, X., Cui, F., Li, H., Wang, D., *et al.* (2016) Dexmedetomidine for Prevention of Delirium in Elderly Patients after Non-Cardiac Surgery: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **388**, 1893-1902. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30580-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30580-3)
- [20] 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>
- [21] Ayuse, T., Ozaki-Honda, Y., Kurata, S., Mishima, G., Kiriishi, K., Magata, N., *et al.* (2020) Study on the Preventive Effect of Ramelteon on the Onset of Sleep Disorder after General Anesthesia in Patients with Autism Spectrum Disorder: A Study Protocol. *Medicine*, **99**, e22826. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022826>
- [22] Hou, H., Wu, S., Qiu, Y., Song, F. and Deng, L. (2022) The Effects of Morning/Afternoon Surgeries on the Early Postoperative Sleep Quality of Patients Undergoing General Anesthesia. *BMC Anesthesiology*, **22**, Article No. 286. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01828-w>
- [23] Jia, X., Zhang, L., Zhang, W., Zhou, Y., Song, Y., Liu, C., *et al.* (2021) Melatonin Ameliorates the Sleep Disorder Induced by Surgery under Sevoflurane Anaesthesia in Aged Mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **128**, 256-267. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13498>
- [24] Simeone, S., Pucciarelli, G., Perrone, M., Teresa, R., Gargiulo, G., Guillari, A., *et al.* (2018) Delirium in ICU Patients Following Cardiac Surgery: An Observational Study. *Journal of Clinical Nursing*, **27**, 1994-2002. <https://doi.org/10.1111/jocn.14324>
- [25] Scholtens, R.M., de Rooij, S.E.J.A., Vellekoop, A.E., Vrouwenraets, B.C. and van Munster, B.C. (2016) Preoperative CSF Melatonin Concentrations and the Occurrence of Delirium in Older Hip Fracture Patients: A Preliminary Study. *PLOS ONE*, **11**, e0167621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167621>
- [26] Scholtens, R.M., van Munster, B.C., van Faassen, M., van Kempen, M.F., Kema, I.P. and de Rooij, S.E. (2017) Plasma Melatonin Levels in Hip Fracture Patients with and without Delirium: A Confirmation Study. *Mechanisms of Ageing and Development*, **167**, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.08.016>
- [27] Pérez-Alavéz, J.C., Castañeda-López, J.T., Nieto-Nino, A.G., Rojas-Granados, A. and Angeles-Castellanos, M. (2025) Association between Postoperative Delirium and Loss of Melatonin Rhythm after Hip Arthroplasty: A Pilot Study. *Cureus*, **17**, e86728. <https://doi.org/10.7759/cureus.86728>
- [28] Han, Y., Han, L., Dong, M., Sun, Q., Zhang, Z., Ding, K., *et al.* (2019) Preoperative Salivary Cortisol AM/PM Ratio Predicts Early Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery in Elderly Patients. *Anesthesia & Analgesia*, **128**, 349-357. <https://doi.org/10.1213/ane.00000000000003740>
- [29] Mahanna-Gabrielli, E., Miano, T.A., Augoustides, J.G., Kim, C., Bavaria, J.E. and Kofke, W.A. (2018) Does the Melatonin Receptor 1B Gene Polymorphism Have a Role in Postoperative Delirium? *PLOS ONE*, **13**, e0207941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207941>
- [30] du Fay de Lavallaz, J., Puelacher, C., Lurati Buse, G., Bolliger, D., Germanier, D., Hidvegi, R., *et al.* (2018) Daytime Variation of Perioperative Myocardial Injury in Non-Cardiac Surgery and Effect on Outcome. *Heart*, **105**, 826-833. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313876>
- [31] Qian, K., Wu, S., Lee, W., Liu, S., Li, A., Cang, J., *et al.* (2021) A Model-Based Validation Study of Postoperative Complications with Considerations on Operative Timing. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 708-708. <https://doi.org/10.21037/atm-21-669>
- [32] Turan, A., Duncan, A., Leung, S., Karimi, N., Fang, J., Mao, G., *et al.* (2020) Dexmedetomidine for Reduction of Atrial Fibrillation and Delirium after Cardiac Surgery (DECADE): A Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, **396**, 177-185. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30631-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30631-0)
- [33] Li, P., Li, L., Zhao, Z., Xie, J., Zhu, C., Deng, X., *et al.* (2021) Dexmedetomidine Reduces the Incidence of Postoperative Delirium after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Anesthesiology*, **21**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01370-1>
- [34] Ninni, S., Seunes, C., Ortmans, S., Mouton, S., Modine, T., Koussa, M., *et al.* (2018) Peri-Operative Acute Kidney Injury Upon Cardiac Surgery Time-of-Day. *International Journal of Cardiology*, **272**, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.081>
- [35] Nishida, H., Salerno, C., Onsager, D., Song, T., Nguyen, A., Grinstein, J., *et al.* (2022) Comparing Short-Term/Long-Term Outcomes of Heart Transplants That Occur Inside and Outside of Normal Working Hours. *ESC Heart Failure*, **9**,

- 2484-2490. <https://doi.org/10.1002/chf2.13947>
- [36] Berhanu, M., Dadi, N., Mengistu, B., Muluken, Z., Tolesa, A., Tageza, T., *et al.* (2023) Magnitude of Early Postoperative Hypoxemia and Its Associated Factors among Adult Patients Who Undergo Emergency Surgery under General Anesthesia at Jimma Medical Center, Jimma, Southwest Ethiopia, 2021: A Prospective Observational Study. *Perioperative Medicine*, **12**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s13741-022-00288-7>
- [37] Nassar, J.E., Singh, M., Knebel, A., Daher, M., Alsoof, D., Diebo, B.G., *et al.* (2025) The Correlation of Sleep Disorders with Postoperative Outcomes in Spine Surgery: A Narrative Review. *North American Spine Society Journal (NASSJ)*, **21**, Article 100586. <https://doi.org/10.1016/j.xnsj.2025.100586>
- [38] Imai, R., Makino, H., Katoh, T., Kimura, T., Kurita, T., Hokamura, K., *et al.* (2020) Desflurane Anesthesia Shifts the Circadian Rhythm Phase Depending on the Time of Day of Anesthesia. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 18273. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75434-6>
- [39] Lu, H., Huang, A.P. and Kuo, L. (2021) Prognostic Value of Circadian Brain Temperature Rhythm in Basal Ganglia Hemorrhage after Surgery. *Neurology and Therapy*, **10**, 1045-1059. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00283-y>
- [40] Lewis, A.J., Zhang, X., Griepentrog, J.E., Yuan, D., Collage, R.D., Waltz, P.K., *et al.* (2018) Blue Light Enhances Bacterial Clearance and Reduces Organ Injury during Sepsis. *Critical Care Medicine*, **46**, e779-e787. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003190>