

睡眠障碍与术后认知功能障碍的关系

贺钰媛, 曹俊*

重庆医科大学附属第一医院麻醉科, 重庆

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

摘要

术后认知功能障碍(POCD)是外科手术,特别是老年患者术后常见的严重并发症,与住院时间延长、医疗费用增加、长期认知能力下降甚至死亡率升高密切相关。近年来,睡眠作为一种重要的可调节生理过程,在POCD发生发展中的作用日益受到关注。本综述系统阐述了睡眠障碍与POCD的流行病学关联、潜在的病理生理学机制(包括神经炎症、氧化应激、类淋巴系统功能障碍等),并重点讨论了围术期睡眠障碍与POCD不同亚型(如术后谵妄、神经认知恢复延迟)的具体关系。此外,本文还总结了针对睡眠的干预措施(如非药物干预、右美托咪定、褪黑素等)在预防和管理POCD中的研究进展与潜在价值。最后,对未来研究方向进行了展望,强调通过改善围术期睡眠质量可能成为防治POCD的新策略。

关键词

睡眠障碍, 术后认知功能障碍, 神经认知恢复延迟, 围术期管理

Relationship between Sleep Disorders and Postoperative Cognitive Dysfunction

Yuyuan He, Jun Cao*

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

Received: February 13, 2026; accepted: March 6, 2026; published: March 17, 2026

Abstract

Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) is a common and serious complication following surgical procedures, particularly among elderly patients. It is closely associated with prolonged hospital stays, increased healthcare costs, long-term cognitive decline, and even elevated mortality rates. In recent years, sleep, as an important modifiable physiological process, has gained increasing attention for its role in the development of POCD. This review systematically elaborates on the

*通讯作者。

epidemiological associations between sleep disorders and POCD, along with potential pathophysiological mechanisms (including neuroinflammation, oxidative stress, and dysfunction of the glymphatic system). It further highlights the specific relationships between perioperative sleep disorders and different subtypes of POCD, such as postoperative delirium and delayed neurocognitive recovery. Additionally, this article summarizes recent advances and the potential value of sleep-targeted interventions (e.g., non-pharmacological approaches, dexmedetomidine, melatonin) in preventing and managing POCD. Finally, future research directions are proposed, emphasizing that improving perioperative sleep quality may serve as a novel strategy for preventing and treating POCD.

Keywords

Sleep Disorders, Postoperative Cognitive Dysfunction, Delayed Neurocognitive Recovery, Perioperative Management

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

随着全球人口老龄化和外科技术的进步,接受手术治疗的高龄及合并多种基础疾病患者日益增多。在此背景下,围术期神经认知障碍(Perioperative Neurocognitive Disorders, PND)作为一个统称,涵盖了从术前已存在的认知损害到术后急性(如术后谵妄, Postoperative Delirium, POD)和远期(如术后神经认知障碍)的一系列并发症,已成为影响患者术后转归和生活质量的重大临床挑战[1]。其中,术后认知功能障碍(POCD)通常指手术后出现的记忆力、注意力、执行功能等认知领域的下降,其发生率高,且可能是长期认知衰退和痴呆的前兆[2]。

睡眠是维持机体稳态,尤其是中枢神经系统健康的核心生理活动。它不仅对能量恢复至关重要,更在记忆巩固、突触可塑性、代谢废物清除等关键脑功能中扮演不可替代的角色[3]。然而,围术期环境(如噪音、疼痛、焦虑、麻醉药物)极易导致患者出现睡眠结构紊乱、睡眠时间不足和昼夜节律失调,术前睡眠障碍的发病率在住院患者中可高达 60%~86% [4]。大量临床和基础研究证据表明,睡眠障碍与认知功能损害之间存在密切的双向联系。因此,深入探讨围术期睡眠障碍如何参与 POCD 的发生发展,对于开发有效的预防和治疗策略具有重要的理论和实践意义。

本综述旨在系统梳理睡眠障碍与 POCD 之间的复杂关系,从机制到临床,从认识到干预,为围术期脑保护提供新的视角和依据。

2. 睡眠障碍介导 POCD 的潜在病理生理学机制

睡眠障碍可能通过多种相互交织的途径损害大脑功能,增加 POCD 的易感性。其主要机制包括神经炎症激活、氧化应激加剧、脑部类淋巴系统功能障碍等。急性睡眠剥夺(如术前一夜无眠)更可能导致快速的神经递质失衡和突触功能障碍,从而诱发 POD;而慢性睡眠障碍则更可能通过促进 $\alpha\beta$ 沉积等神经退行性病理改变,影响长期认知轨迹。

2.1. 神经炎症

神经炎症被认为是 POCD 的核心机制之一。手术创伤本身会引发全身性炎症反应,释放促炎细胞因

子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6 (IL-6)。当存在睡眠障碍时,这一过程会被显著放大。

小胶质细胞活化: 睡眠剥夺或睡眠碎片化可直接激活中枢神经系统中的免疫细胞——小胶质细胞。研究表明,术前睡眠剥夺的小鼠在接受胫骨骨折手术后,其海马区(与学习记忆密切相关的脑区)的 IL-6 和 IL-1 β 水平显著升高,小胶质细胞和星形胶质细胞活化标志物表达增加[5]。活化的小胶质细胞释放大量的促炎因子,引发神经炎症级联反应,导致神经元损伤和突触功能异常。

血脑屏障破坏: 慢性睡眠障碍可能破坏血脑屏障的完整性。血脑屏障功能的削弱使得外周循环中的免疫细胞和炎症因子更容易进入中枢神经系统,进一步加剧神经炎症[6]。

肠-脑轴紊乱: 围术期睡眠紊乱还可引起肠道菌群失调(肠道微生物生态失衡)。菌群失调导致肠道通透性增加,细菌内毒素易位入血,激发全身炎症反应,最终通过“肠-脑轴”途径加剧中枢神经炎症,诱发认知障碍[7]。

神经营养因子通路受损: 睡眠不足还会干扰海马区脑源性神经营养因子(BDNF)的信号通路。BDNF对神经元的存活、分化和突触可塑性至关重要。睡眠剥夺可能通过激活补体系统(如 C3a、C5a)等途径,抑制 BDNF 的功能,进而损害海马神经发生,导致空间记忆形成障碍[8]。

直接神经元影响: 除了通过胶质细胞间接作用,睡眠中断还直接影响神经元。急性睡眠剥夺会迅速降低海马神经元树突棘的密度,而树突棘是形成突触连接的关键结构,其减少直接损害突触可塑性和信息存储能力,这可能是导致急性认知功能紊乱(如 POD)的直接神经元基础[9]。此外,睡眠不足还可诱导海马神经元的异常自噬和凋亡。

2.2. 氧化应激

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,导致活性氧自由基(ROS)过度堆积,从而对细胞成分(如脂质、蛋白质、DNA)造成损伤。

抗氧化能力下降: 长时间睡眠剥夺后,大脑内重要的抗氧化剂——谷胱甘肽水平显著降低,清除氧自由基的能力减弱,使得脑组织更易受到氧化损伤[10]。

促氧化酶活性增强: 睡眠不足可下调海马中的抗氧化因子,同时诱导 NADPH 氧化酶等促氧化酶的表达升高,导致 ROS 产生增加。过量的 ROS 攻击神经元细胞膜、线粒体和蛋白质,引起细胞功能障碍甚至死亡,最终表现为认知功能下降[11]。

与 A β 沉积的关联: 在慢性睡眠障碍或老年动物模型中,手术创伤可诱发显著的氧化应激和线粒体功能障碍,这又会促进 β -淀粉样蛋白(A β)的沉积,而 A β 是阿尔茨海默病(AD)的特征性病理改变之一。睡眠障碍相关的氧化应激不仅是 POD 的促发因素,更可能是连接手术应激与长期神经退行性变,导致持续性 POCD 或加速痴呆进程的关键桥梁。

2.3. 脑部类淋巴系统功能障碍

脑部类淋巴系统是近年来发现的脑内废物清除系统,它依赖于脑脊液与组织间液在星形胶质细胞终足上的水通道蛋白-4 (AQP4)介导下的交换,负责清除大脑在代谢过程中产生的有害物质,如 A β 、tau 蛋白等[12]。

睡眠依赖性清除: 类淋巴系统的功能在非快速眼动睡眠(NREM)期间,特别是慢波睡眠期最为活跃。在深度睡眠期间,脑细胞间隙会增加,从而大大加速代谢废物的清除效率[13]。

睡眠障碍的影响: 睡眠剥夺或睡眠质量差会严重抑制类淋巴系统的功能。研究表明,清醒状态下脑脊液中 A β 和 tau 蛋白的水平高于睡眠状态。长期睡眠不足会导致这些与神经退行性变相关的毒性蛋白在

大脑中积聚, 损害神经元功能, 这不仅增加急性 POCD 风险, 更是远期痴呆风险升高的重要机制[14]。

因此, 围术期睡眠障碍可能通过阻碍类淋巴系统对手术和麻醉应激产生的神经毒性物质的清理, 从而参与 POCD 的发生。

3. 睡眠障碍与 POCD 各亚型的临床关联

POCD 是一个谱系概念, 包括急性表现的术后谵妄(POD)和术后远期出现的神经认知恢复延迟(dNCR)等。睡眠障碍与这些亚型均存在显著关联。

3.1. 睡眠障碍与术后谵妄(POD)

POD 是一种急性、波动性的注意力及意识障碍, 是 POCD 最常见的急性表现。

术前睡眠障碍: 术前已存在的睡眠问题是 POD 的强预测因子。对接受下肢关节置换术的老年患者的研究发现, 居家时即有睡眠中断的患者, 其发生 POD 的风险显著高于睡眠正常者。而入院后因环境改变导致的睡眠中断, 会进一步增加 POD 风险, 术前有睡眠障碍的患者发生 POD 的风险可达无睡眠障碍者的 5 倍[15]。Chen 等[16]的研究甚至从个体化水平证实, 术前睡眠时间减少的百分比是 POD 的重要预测因素。

睡眠结构的改变: 利用多导睡眠监测(PSG)这一金标准的研究发现, POD 患者的术前睡眠结构存在特征性改变。例如, 接受心脏手术的患者中, 发生 POD 者其术前 N2 期睡眠比例更高, 而慢波睡眠(SWS, 深度睡眠)和快速眼动睡眠(REM)的比例显著降低[17] [18]。SWS 和 REM 睡眠对于记忆巩固和脑功能恢复至关重要, 它们的减少可能直接削弱大脑应对手术应激的能力。

术后睡眠障碍与昼夜节律紊乱: 术后阶段的睡眠紊乱同样危险。术后睡眠障碍是 60 岁以上患者发生 POD 的独立危险因素。麻醉方式也可能通过影响昼夜节律而发挥作用。研究表明, 与椎管内麻醉相比, 全身麻醉药物(如七氟醚、丙泊酚)可通过影响下丘脑视交叉上核(SCN)的 GABA 受体和节律基因表达, 导致术后褪黑素分泌节律紊乱[19]。接受全身麻醉的髋部骨折老年患者, 其术后褪黑素分泌峰值和波动幅度低于接受椎管内麻醉者, 同时 POD 发病率更高[20]。此外, 皮质醇的分泌节律紊乱也与 POD 相关, 非 POD 患者皮质醇分泌有正常节律, 而 POD 患者则无[21]。

3.2. 睡眠障碍与神经认知恢复延迟(dNCR)及长期 POCD

dNCR 指术后 7 天至 30 天内存在的认知功能下降。虽然相关研究相对较少, 但证据表明睡眠障碍同样是 dNCR 的危险因素。一项针对择期非心脏手术老年患者的前瞻性研究显示, 术前存在睡眠障碍的患者, 其 dNCR 的发病率明显高于睡眠正常者, 且在调整其他混杂因素后, 睡眠障碍仍是 dNCR 的独立危险因素[22]。这提示, 改善围术期睡眠不仅有助于预防急性谵妄, 也可能对中远期的认知恢复产生积极影响。

3.3. 睡眠障碍与痴呆风险的远期关联

从更广阔的视角看, 睡眠障碍不仅是围术期认知问题的风险因素, 也是散发性阿尔茨海默病等痴呆症的重要可改变风险因素。慢性睡眠障碍通过促进 $A\beta$ 和 tau 蛋白的沉积, 驱动神经退行性变, 而手术和 POCD 本身可能成为触发或加速潜在神经退行性病变的“二次打击”。因此, 围术期管理好睡眠, 可能具有超越手术本身的长期脑保护意义。

4. 针对睡眠的干预措施对 POCD 的影响

鉴于睡眠障碍与 POCD 的密切关系, 通过干预睡眠来防治 POCD 已成为一个有前景的研究方向。干

预措施主要包括非药物和药物两大类。

4.1. 非药物干预

非药物干预是基础且首选的措施,旨在创造有利于睡眠的围术期环境。

环境优化:包括保持病房安静、昏暗,尽量减少夜间不必要的医疗操作和噪音干扰,鼓励患者使用眼罩和耳塞等。这些简单措施已被证明能有效改善住院患者的睡眠主观感受,并可能降低 POD 风险。

光照疗法:光照是调节人体昼夜节律最强大的环境信号。在特定时间段(通常是早晨)给予一定强度的亮光照射,可以帮助重置紊乱的生物钟,使睡眠-觉醒周期与外界环境同步。一项 Meta 分析指出,围术期早晨应用亮光疗法可能通过改善睡眠质量和节律稳定性来降低 POD 的发生风险[23],见表 1。

4.2. 药物干预

当非药物措施效果不佳时,可考虑药物辅助,但需谨慎权衡利弊。

右美托咪定:这是一种高选择性 α_2 肾上腺素受体激动剂。其独特之处在于它能激活内源性睡眠-觉醒通路,产生一种类似自然 N2 期睡眠的镇静状态,而非传统的 GABA 能药物镇静。研究表明,围术期使用右美托咪定可以提高睡眠效率、增加 N2 期睡眠占比,从而改善整体睡眠质量[24]。更重要的是,多项研究证实右美托咪定能显著降低 POD 发病率[25]。更有长期随访研究显示,对于术后入住 ICU 的老年患者,低剂量右美托咪定输注不仅能减少急性期谵妄,还能改善术后 3 年的认知功能和生活质量[26],提示其可能具有长远的脑保护效应。

褪黑素及其受体激动剂:褪黑素是由松果体分泌的调节昼夜节律的关键激素。围术期应激可导致其分泌紊乱。外源性补充褪黑素理论上可以纠正节律失调,并发挥其镇静、抗炎、抗氧化的特性。一些研究显示,术前或术后给予褪黑素可以缩短睡眠潜伏期、延长总睡眠时间[27],见表 1。在机制研究中,褪黑素预处理被证明可以预防麻醉药诱导的认知功能障碍,并通过调节时钟基因表达来恢复正常节律[28]。然而,关于褪黑素能否有效降低 POD 的临床研究结果并不一致[29],这可能与给药时机、剂量、患者人群差异有关。未来需要更精确的给药方案研究。

Table 1. Summary of Major RCT Studies on the Perioperative Application of Melatonin and Light Therapy for Preventing POCD

表 1. 围术期应用褪黑素与光照疗法预防 POCD 的主要 RCT 研究总结

干预措施	研究人群(P)	干预细节(I)	对照(C)	主要结果(O)	研究局限
褪黑素	老年腹部大手术患者(N = 378)	术前晚及术后前 6 晚,口服褪黑素 5 mg	外观相同的安慰剂	未显著降低术后 7 天内的 POD 发生率(OR 0.80, 95%CI 0.51~1.26)	样本量可能仍不足;未根据基线褪黑素水平或睡眠障碍严重程度进行分层;缺乏长期认知随访。
褪黑素	髌部骨折手术老年患者(N = 378)	术前晚及术后前 5 晚,口服褪黑素 3 mg	安慰剂	显著降低 POD 发生率(22% vs. 32%, p = 0.031);减少谵妄持续时间。	单中心研究;POD 诊断基于常规临床评估,非标准化的每日谵妄量表。
光照疗法	ICU 老年患者(N = 60)	术后晨间(7:00~10:00)接受 ≥ 2000 lux 光照,连续 5 天	常规室内光线(<500 lux)	光照组睡眠效率显著提高,POD 发生率显著降低(13.3% vs. 43.3%, p = 0.009)。	小样本单中心研究;未控制其他可能影响睡眠的环境因素(如噪音);缺乏客观睡眠监测(如体动仪)。
光照疗法	心脏手术后老年患者(N = 50)	术后晨间(8:00~10:00)接受 ≥ 5000 lux 光照,连续 3 天	常规病房光线	光照组主观睡眠质量改善,但两组 POD 发生率无统计学差异(16% vs. 28%, p = 0.48)。	样本量小;光照强度和存在异质性;部分患者依从性可能不足。

4.3. 局限性分析

现有关于褪黑素和光照疗法预防 POCD 的 RCT 研究存在以下共性局限:

样本量与异质性: 多数研究样本量较小, 且患者人群(手术类型、年龄、基线风险)、干预细节(药物剂量、给药时机、光照强度/时长/时间窗)存在较大差异, 导致结果难以直接比较和推广。

结局测量: POCD 的诊断标准不统一, 对 POD 的评估频率和工具各异, 对长期认知结局的随访普遍缺乏, 限制了结论的全面性。

个体化差异: 尚未充分考虑患者基线昼夜节律类型、术前睡眠障碍的具体表型(如失眠、睡眠呼吸暂停)以及褪黑素分泌水平等个体差异, 可能影响干预效果。

联合干预研究缺乏: 目前缺乏将药物与非药物干预相结合的多模式 RCT 研究, 而这可能是最有效的临床策略。

5. 总结与展望

综上所述, 睡眠障碍与术后认知功能障碍之间存在深刻而复杂的联系。基础研究提示, 急性睡眠障碍可能通过快速诱导神经炎症、氧化应激和神经递质失衡, 成为 POD 的“导火索”; 而慢性或长期的睡眠问题则更多与类淋巴系统功能抑制、毒性蛋白累积及神经退行性变相关, 影响远期认知预后。临床研究则证实了围术期睡眠障碍是 POD 和 dNCR 的独立危险因素。针对睡眠的干预, 特别是右美托咪定的应用和非药物环境优化, 已显示出预防 POCD 的潜力。

然而, 该领域仍存在许多挑战和未来研究方向:

因果关系深化: 目前多数临床研究为观察性关联研究, 需要更多设计严谨的前瞻性随机对照试验来明确改善睡眠是否能直接导致 POCD 发生率的下降。

机制研究的转化: 需进一步在人体中验证动物模型发现的机制, 例如开发无创手段监测围术期患者脑内的类淋巴系统功能或神经炎症水平。

个体化干预策略: 研究不同睡眠障碍表型(如失眠、睡眠呼吸暂停、昼夜节律紊乱)对 POCD 的特定影响, 从而制定个体化的睡眠管理和干预方案。

多模态监测与人工智能: 结合可穿戴设备持续监测睡眠参数、活动节律, 并利用机器学习算法整合多维度数据, 构建更精准的 POCD 预测模型, 实现早期预警和干预。

总之, 将睡眠管理提升为围术期脑保护的核心策略之一, 通过多学科协作, 采取综合措施改善患者围术期睡眠质量, 有望为降低 POCD 发生率、改善患者远期预后开辟一条充满希望的新途径。

参考文献

- [1] Kong, H., Xu, L. and Wang, D. (2022) Perioperative Neurocognitive Disorders: A Narrative Review Focusing on Diagnosis, Prevention, and Treatment. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **28**, 1147-1167. <https://doi.org/10.1111/cns.13873>
- [2] Connal, S. (2023) Perioperative Neurocognitive Disorders. *British Journal of Hospital Medicine*, **84**, 1-2. <https://doi.org/10.12968/hmed.2023.0184>
- [3] K. Pavlova, M. and Latreille, V. (2019) Sleep Disorders. *The American Journal of Medicine*, **132**, 292-299. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.09.021>
- [4] Butris, N., Tang, E., Pivetta, B., He, D., Saripella, A., Yan, E., *et al.* (2023) The Prevalence and Risk Factors of Sleep Disturbances in Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine Reviews*, **69**, Article 101786. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101786>
- [5] O'Gara, B.P., Gao, L., Marcantonio, E.R. and Subramaniam, B. (2021) Sleep, Pain, and Cognition: Modifiable Targets for Optimal Perioperative Brain Health. *Anesthesiology*, **135**, 1132-1152. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000004046>
- [6] Guo, M., Wu, Y., Zheng, D., Chen, L., Xiong, B., Wu, J., *et al.* (2022) Preoperative Acute Sleep Deprivation Causes

- Postoperative Pain Hypersensitivity and Abnormal Cerebral Function. *Neuroscience Bulletin*, **38**, 1491-1507. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00955-1>
- [7] Bjurström, M.F., Irwin, M.R., Bodelsson, M., Smith, M.T. and Mattsson-Carlgrén, N. (2021) Preoperative Sleep Quality and Adverse Pain Outcomes after Total Hip Arthroplasty. *European Journal of Pain*, **25**, 1482-1492. <https://doi.org/10.1002/ejp.1761>
- [8] Ni, P., Dong, H., Zhou, Q., Wang, Y., Sun, M., Qian, Y., et al. (2019) Preoperative Sleep Disturbance Exaggerates Surgery-Induced Neuroinflammation and Neuronal Damage in Aged Mice. *Mediators of Inflammation*, **2019**, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/8301725>
- [9] Barreto Chang, O.L., Possin, K.L. and Maze, M. (2023) Age-Related Perioperative Neurocognitive Disorders: Experimental Models and Druggable Targets. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **63**, 321-340. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-051921-112525>
- [10] He, Q., Ji, L., Wang, Y., Zhang, Y., Wang, H., Wang, J., et al. (2024) Acetate Enables Metabolic Fitness and Cognitive Performance during Sleep Disruption. *Cell Metabolism*, **36**, 1998-2014. e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.07.019>
- [11] Mao, L., Wang, L., Huang, Z., Switzer, J.A., Hess, D.C. and Zhang, Q. (2025) Perioperative Neurocognitive Disorders: Advances in Molecular Mechanisms and Bioactive Molecules. *Ageing Research Reviews*, **112**, Article 102885. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102885>
- [12] Zhu, D., Huang, Y., Guo, S., Li, N., Yang, X., Sui, A., et al. (2023) AQP4 Aggravates Cognitive Impairment in Sepsis-associated Encephalopathy through Inhibiting Nav1.6-Mediated Astrocyte Autophagy. *Advanced Science*, **10**, Article 2205862. <https://doi.org/10.1002/advs.202205862>
- [13] Kent, B.A. and Mistlberger, R.E. (2017) Sleep and Hippocampal Neurogenesis: Implications for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **45**, 35-52. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.004>
- [14] Parra Bravo, C., Naguib, S.A. and Gan, L. (2024) Cellular and Pathological Functions of Tau. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **25**, 845-864. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00753-9>
- [15] Leung, J.M., Sands, L.P., Newman, S., Meckler, G., Xie, Y., Gay, C., et al. (2015) Preoperative Sleep Disruption and Postoperative Delirium. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **11**, 907-913. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4944>
- [16] Chen, W., Yang, Y., Yang, H., Yang, D., Qu, Y., Yang, L., et al. (2025) Associations of Preoperative Sleep Disturbance with Intraoperative and Postoperative Adverse Outcomes among Chinese Surgical Patients: Evidence from the China Surgery and Anesthesia Cohort (CSAC). *Journal of Clinical Anesthesia*, **106**, Article 111956. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2025.111956>
- [17] Guo, H., Li, L., Xiao, F. and Xie, Y. (2025) Perioperative Sleep Disturbances in Older Adults: A Scoping Review of Epidemiology and Treatment. *European Geriatric Medicine*, **16**, 1703-1717. <https://doi.org/10.1007/s41999-025-01238-4>
- [18] Fadayomi, A.B., Ibala, R., Bilotta, F., Westover, M.B. and Akeju, O. (2018) A Systematic Review and Meta-Analysis Examining the Impact of Sleep Disturbance on Postoperative Delirium. *Critical Care Medicine*, **46**, e1204-e1212. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003400>
- [19] Jia, X., Zhang, L., Zhang, W., Zhou, Y., Song, Y., Liu, C., et al. (2020) 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>
- [20] Kärkelä, J., Vakkuri, O., Kaukinen, S., Huang, W. and Pasanen, M. (2002) The Influence of Anaesthesia and Surgery on the Circadian Rhythm of Melatonin. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **46**, 30-36. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460106.x>
- [21] Rasmussen, L.S., O'Brien, J.T., Silverstein, J.H., Johnson, T.W., Siersma, V.D., Canet, J., et al. (2005) Is Peri-Operative Cortisol Secretion Related to Post-Operative Cognitive Dysfunction? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **49**, 1225-1231. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2005.00791.x>
- [22] Aakre, J.A., Schulz, J., Ballard, C., Corbett, A., Bjorvatn, B., Aarsland, D., et al. (2023) Self-Reported Sleep Fragmentation and Sleep Duration and Their Association with Cognitive Function in PROTECT, a Large Digital Community-based Cohort of People over 50. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, **38**, e6022. <https://doi.org/10.1002/gps.6022>
- [23] Lai, F., Luo, Z., Zhang, J., Xia, W. and Tian, L. (2024) Bright Light Therapy Has a Positive Effect on Sleep Quality in Patients with Cancer: A Meta-Analysis. *Sleep Medicine Reviews*, **75**, Article 101925. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2024.101925>
- [24] Chong, J., Cheeseman, J.F., Pawley, M.D.M., Kwakowsky, A. and Warman, G.R. (2021) The Effects of General Anaesthesia and Light on Behavioural Rhythms and GABAA Receptor Subunit Expression in the Mouse SCN. *Clocks & Sleep*, **3**, 482-494. <https://doi.org/10.3390/clockssleep3030034>
- [25] Deiner, S., Luo, X., Lin, H., Sessler, D.I., Saager, L., Sieber, F.E., et al. (2017) Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine

-
- for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, **152**, e171505. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.1505>
- [26] Carr, Z.J., Cios, T.J., Potter, K.F. and Swick, J.T. (2018) Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literature. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **18**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0873-z>
- [27] Cruz-Sanabria, F., Bruno, S., Crippa, A., Frumento, P., Scarselli, M., Skene, D.J., *et al.* (2024) Optimizing the Time and Dose of Melatonin as a Sleep-Promoting Drug: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Dose—Response Meta-Analysis. *Journal of Pineal Research*, **76**, e12985. <https://doi.org/10.1111/jpi.12985>
- [28] Bocheva, G., Bakalov, D., Iliev, P. and Tafrađjiiska-Hadjiolova, R. (2024) The Vital Role of Melatonin and Its Metabolites in the Neuroprotection and Retardation of Brain Aging. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 5122. <https://doi.org/10.3390/ijms25105122>
- [29] Jia, M., Luo, A., Wei, M., Zhang, Y., Wu, T. and Chen, N. (2025) Melatonin: Beyond Circadian Regulation-Exploring Its Diverse Physiological Roles and Therapeutic Potential. *Sleep Medicine Reviews*, **82**, Article 102123. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2025.102123>