

探讨影响妇科恶性肿瘤患者术后睡眠的围术期因素

——以镇静药物选择为例的假说与证据缺口分析

王雯静^{1,2}, 李 琴^{1,2}, 余欣含^{1,2}, 兰忠平^{2*}, 张二飞²

¹延安大学延安医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院麻醉与围术期学科, 陕西 延安

收稿日期: 2026年8月15日; 录用日期: 2026年9月8日; 发布日期: 2026年9月16日

摘 要

妇科恶性肿瘤患者在术前已可能存在癌症相关失眠、焦虑抑郁、疼痛和昼夜节律紊乱; 手术创伤、麻醉残余、阿片暴露、恶心呕吐、夜间护理及住院环境又会叠加形成术后睡眠障碍。睡眠障碍与痛觉敏化、炎症反应、谵妄风险、活动恢复和生活质量相互影响, 是加速康复的重要临床环节。本文不再将瑞马唑仑与咪达唑仑简单排序, 而是提出“药物选择通过苏醒、残余镇静、血流动力学和呼吸效应间接影响睡眠”的可检验假说, 并系统梳理围术期疼痛、心理压力、手术方式、加速康复(ERAS)和病房环境等决定因素。苯二氮草类药物仍是围术期镇静和麻醉辅助的重要药物, 其中瑞马唑仑为经组织酯酶快速代谢的超短效苯二氮草类药物, 咪达唑仑则具有起效快、抗焦虑和顺行性遗忘等特点, 但两者对术后睡眠结构、次日清醒度及长期睡眠质量的影响可能不同。现有直接证据仅来自未按恶性肿瘤分层的妇科腹腔镜研究: 一项132例随机试验显示, 瑞马唑仑组术后首夜总睡眠时间较丙泊酚组低, 且苏醒和PACU离室较慢; 另一项老年妇科腹腔镜研究提示睡眠障碍减少, 但公开资料对样本量和效应量报告有限。在结直肠癌老年患者中, 瑞马唑仑-丙泊酚联合方案与较短苏醒时间和较低睡眠障碍发生率相关, 但该结果不能替代瑞马唑仑-咪达唑仑头对头证据。程序镇静试验显示瑞马唑仑较咪达唑仑起效和清醒更快、术后额外嗜睡更少, 但其剂量和临床场景与根治性妇科肿瘤手术不同。本文围绕妇科恶性肿瘤患者术后睡眠障碍的特点, 结合药理学基础与现有临床证据, 深入分析当前研究的方法学局限与证据缺口, 明确指出当前证据支持开展分层、充分设盲、统一ERAS和多模式镇痛的随机试验, 而不足以宣称任一药物可独立改善术后恢复性睡眠, 为未来的研究提供清晰方向。

关键词

瑞马唑仑, 咪达唑仑, 妇科恶性肿瘤, 术后睡眠, 围术期因素, 睡眠质量, 围术期管理, 加速康复, 证据缺口

*通讯作者。

Perioperative Factors Affecting Postoperative Sleep in Patients with Gynecological Malignancies

—Hypotheses and Evidence Gaps Illustrated by the Choice of Sedative Agents

Wenjing Wang^{1,2}, Qin Li^{1,2}, Xinhan Yu^{1,2}, Zhongping Lan^{2*}, Erfei Zhang²

¹Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: August 15, 2026; accepted: September 8, 2026; published: September 16, 2026

Abstract

Patients with gynecological malignancies may already have cancer-related insomnia, anxiety, depression, pain, and circadian disruption before surgery. Tissue injury, residual sedation, opioid exposure, postoperative nausea and vomiting, nighttime nursing, and ward environment can further compound postoperative sleep disturbance. Sleep disturbance interacts with pain sensitization, inflammation, delirium risk, mobilization, and quality of life, and is clinically relevant to enhanced recovery. This review no longer ranks remimazolam and midazolam as simply better or worse. Instead, it formulates a testable hypothesis that sedative choice may influence sleep indirectly through emergence, residual sedation, hemodynamics, and respiratory effects, and maps the contributions of pain, psychological stress, surgical approach, enhanced recovery after surgery (ERAS), and the hospital environment. Benzodiazepines remain important agents for perioperative sedation and anesthetic support. Remimazolam is an ultra-short-acting benzodiazepine rapidly metabolized by tissue esterases, whereas midazolam has a rapid onset, anxiolytic activity, and anterograde amnesia. Their effects on postoperative sleep architecture, next-day alertness, and longer-term sleep quality may differ. Direct evidence remains limited to gynecological laparoscopic cohorts not stratified by malignancy. In a randomized trial of 132 patients, remimazolam was associated with shorter total sleep time and a lower proportion of deep sleep on the first postoperative night, as well as slower emergence and PACU discharge than propofol. A separate study in elderly gynecological laparoscopic patients suggested fewer sleep disturbances, but publicly available reporting provides limited sample-size and effect-size detail. In older adults undergoing laparoscopic colorectal cancer surgery, a remimazolam-propofol combination was associated with faster awakening and fewer sleep disturbances, but this cannot substitute for a remimazolam-versus-midazolam comparison. Procedural-sedation trials found faster onset and alertness recovery and less post-procedure extra sleep with remimazolam than with midazolam, although dosing and clinical context differ from radical gynecologic oncology surgery. This review summarizes the clinical characteristics of postoperative sleep disturbance in patients with gynecological malignancies, combines pharmacological basis and existing clinical evidence, and deeply analyzes the methodological limitations and evidence gaps of current research. Current evidence therefore supports stratified, adequately blinded randomized trials with standardized ERAS and multimodal analgesia, but does not establish that either drug independently improves restorative postoperative sleep, which provides a clear direction for future research.

Keywords

Remimazolam, Midazolam, Gynecological Malignancies, Postoperative Sleep, Perioperative Factors, Sleep Quality, Perioperative Management, Enhanced Recovery, Evidence Gaps

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. 前言

睡眠是术后神经内分泌、免疫和疼痛调节的重要组成部分。癌症患者睡眠紊乱的发生率高于一般人群，且与疾病不确定性、治疗相关症状和心理负担相关[1][2]；妇科及乳腺肿瘤女性的睡眠质量在治疗前后均可能受损[3]。围术期睡眠障碍通常表现为入睡潜伏期延长、夜间觉醒增多、睡眠片段化和日间嗜睡；手术后最初 1~3 夜尤为脆弱[4]。

手术创伤、麻醉药物、疼痛、恶心呕吐、噪声、夜间护理以及对肿瘤诊断和治疗结局的担忧，均可导致入睡延迟、夜间觉醒增多、睡眠片段化和日间嗜睡。癌症患者在手术前即可能存在失眠、疲劳和昼夜节律紊乱，手术后睡眠障碍又与疼痛、炎症、抑郁和活动减少形成相互强化的恶性循环[1]-[3]。妇科恶性肿瘤患者还具有手术范围大、腹腔镜气腹或开腹创伤明显、留置导管较多、术后化疗或放疗衔接紧密等特点，睡眠恢复具有更强的临床意义。

苯二氮䓬类药物通过增强 γ -氨基丁酸 A 型(GABA_A)受体介导的抑制性神经传递发挥镇静、催眠、抗焦虑、抗惊厥和顺行性遗忘作用。咪达唑仑使用时间长、临床经验丰富，但半衰期和个体间药效差异使其容易产生残余镇静。瑞马唑仑结构中含有易被组织酯酶水解的侧链，持续输注后恢复较快，已逐渐应用于全身麻醉诱导、维持及程序镇静[5]-[8]。两药均可能改变睡眠结构，但其作用时间、代谢途径、苏醒质量及与阿片药物的相互作用存在差别。

本综述的中心问题是：在妇科恶性肿瘤患者中，瑞马唑仑或咪达唑仑的选择是否通过减少残余镇静、低血压、呼吸抑制或术前焦虑，进而改变术后恢复性睡眠？目前尚无针对该人群、以睡眠为主要结局的瑞马唑仑 - 咪达唑仑随机对照试验，因此本文将药物证据置于疼痛、心理、ERAS 和环境等共同决定因素的框架内，从“药物优劣比较”转向“围术期睡眠影响因素与证据缺口分析”，为临床实践和后续研究提供更严谨的参考。

2. 妇科恶性肿瘤患者术后睡眠障碍的临床特点与多因素模型

2.1. 睡眠障碍的发生及其相关结局

妇科及乳腺肿瘤患者的睡眠质量在治疗前后均可能下降，常见表现包括入睡困难、早醒、睡眠时间缩短、白天疲劳和主观睡眠满意度下降[2][9]。术后前几晚通常是睡眠最脆弱的阶段，夜间疼痛、体位受限、切口牵拉、尿管或引流管刺激，以及病房夜间照明和护理操作，均会增加觉醒次数。睡眠不足可增强中枢痛觉敏化，降低疼痛阈值，增加阿片需求；同时可诱发交感神经兴奋、炎症因子升高和胰岛素抵抗，延缓肠道功能恢复和早期下床活动。对老年患者而言，睡眠片段化还与谵妄和认知恢复延迟相关[10][11]。

妇科恶性肿瘤根治术往往涉及较大范围组织牵拉、淋巴结清扫、导尿和引流，部分患者还需在短期

内衔接化疗或放疗，因此其睡眠恢复不能用普通良性妇科手术的结果直接替代。睡眠障碍不仅影响患者主观舒适度，还可通过抑制免疫功能、延缓组织修复增加术后并发症风险，是加速康复路径中不可忽视的核心环节。

2.2. 睡眠质量的评价方法

临床研究应同时采用患者报告结局与客观监测。匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)可评价近 1 个月主观睡眠质量，适合术前基线和术后随访；失眠严重程度指数(ISI)用于量化失眠症状及其对日间功能的影响；爱普沃斯嗜睡量表可辅助评价日间嗜睡[12]-[14]。在围术期短期研究中，可将术后第 1、2、3 夜的入睡时间、总睡眠时间、夜间觉醒次数、睡眠效率和夜间疼痛作为主要指标，并结合可穿戴体动仪、脑电或睡眠分期。仅以患者“睡得好不好”作为结局，容易受到镇静残留、疼痛和病房环境的混杂影响，因此应预先定义客观和主观结局，并记录镇痛、恶心、谵妄和早期活动等协变量。

需要明确的是，不同评价工具反映的维度存在差异：PSQI 反映近 1 个月的整体主观睡眠质量，AIS/ISI 反映短期失眠症状严重程度，体动仪仅能通过活动水平估算睡眠状态，均无法替代多导睡眠监测对睡眠分期的精准判断。研究设计中需根据研究目的选择合适的结局指标，避免将不同维度的结果混同为“睡眠质量”。

2.3. 妇科恶性肿瘤相关因素与多因素决定模型

肿瘤类型、分期、手术方式和治疗计划均可能影响睡眠。卵巢癌、子宫内膜癌和宫颈癌患者常伴有贫血、营养风险和焦虑；开腹根治术或广泛淋巴清扫的创伤、术后肠麻痹和导管管理，使睡眠干扰更明显。化疗或激素水平改变还可能带来潮热、周围神经病理性疼痛和情绪波动。对晚期或复发患者，疾病不确定性和治疗决策压力往往是持续性失眠的重要来源。因而，麻醉药物的短期效应只是睡眠恢复链条中的一个环节，不能脱离疼痛控制、心理支持和病房环境单独解释。

2.3.1. 疼痛、阿片与睡眠 - 觉醒的双向作用

疼痛可增加交感神经兴奋和夜间觉醒，睡眠不足又会增强中枢痛觉敏化，形成双向放大环。妇科腹腔镜随机研究显示，术前焦虑抑郁、麻醉持续时间和术后疼痛均与术后睡眠障碍相关；艾司氯胺酮输注组术后第 1 天睡眠障碍发生率为 22.8%，对照组为 44.0%，同时疼痛和氢吗啡酮消耗较低[5]。该研究提示，睡眠改善可能主要来自镇痛和情绪效应，而非某一镇静药的独立催眠作用。阿片还可能诱发低通气、瘙痒和恶心，因此比较镇静药时必须报告 24 小时阿片等效剂量，排除镇痛差异对睡眠结局的混杂影响。

2.3.2. 心理压力与基础睡眠的基线效应

癌症诊断、复发风险和生育/性功能担忧可能在手术前持续存在。PSQI、ISI、医院焦虑抑郁量表和认知筛查应在术前建立基线；否则，术后量表差异可能反映基线失眠或焦虑不平衡，而非麻醉药作用。苯二氮䓬类减轻焦虑的短期效应不等同于增加深睡或恢复性睡眠，长期或重复使用还可能带来耐受、依赖和反跳性失眠[6]-[8]。对于妇科恶性肿瘤患者，术前心理应激对睡眠的影响往往超过麻醉药物的短期效应，基线分层是未来研究必须控制的关键混杂因素。

2.3.3. ERAS、病房环境与昼夜节律调节

早期进食和下床、导管尽早拔除、夜间护理集束化、日间光照和减少不必要的夜间监测均是妇科肿瘤 ERAS 路径的重要组成部分[9]。若两组患者的镇痛、止吐、活动和夜间护理不一致，药物比较将产生严重混杂。睡眠结局还应区分主观睡眠质量和客观睡眠连续性，统一夜间护理流程、控制病房噪声与光照，是准确评价药物效应的前提条件。

3. 瑞马唑仑与咪达唑仑：可检验的药理学假说

3.1. 瑞马唑仑的药理学特点

瑞马唑仑是水溶性超短效苯二氮草类药物，主要通过增强 GABA_A 受体对 GABA 的反应产生镇静和遗忘作用。其代谢依赖组织酯酶，代谢产物药理活性低，持续输注后药物蓄积较少，且肝肾功能变化对清除的影响相对有限[15][16]。与咪达唑仑相比，瑞马唑仑通常具有更短的起效和恢复时间、更小的血压下降幅度以及较少的术后残余镇静。氟马西尼可拮抗其作用，在需要快速清醒、进行神经功能评估或出现过度镇静时具有补救价值[17]-[19]。不过，瑞马唑仑仍可引起呼吸抑制、低血压和顺行性遗忘，与阿片合用时需严密监测。

3.2. 咪达唑仑的药理学特点

咪达唑仑脂溶性较高，起效快，具有抗焦虑、镇静和顺行性遗忘作用，是术前用药及程序镇静的经典选择。其主要经肝脏 CYP3A 酶代谢，活性代谢物可在肾功能减退时蓄积；高龄、低体重、低白蛋白血症、肝肾功能异常及合并 CYP3A 抑制剂均可能延长作用时间。咪达唑仑对术前焦虑和麻醉诱导期应激反应的缓解可能间接改善患者主观睡眠，但过量或重复给药会增加次日嗜睡、运动协调障碍和认知恢复延迟。

3.3. 苯二氮草类药物与睡眠的关系及中介效应假说

药理性镇静并不等同于生理性睡眠。苯二氮草类药物通常缩短入睡潜伏期、减少短时觉醒，但可降低深睡眠比例，改变快速眼动睡眠(REM)和非快速眼动睡眠的分布，并在停药后出现反跳性失眠。术后短期使用时，患者可能主观上“睡得更快”，但恢复性睡眠未必增加。瑞马唑仑的快速清除理论上可减少白天残余效应对自然睡眠的延续性干扰；咪达唑仑则可能因作用持续时间更长而影响次日睡眠-觉醒节律。两者对术后睡眠的真实差异仍取决于给药剂量、停药时间、阿片用量、疼痛和患者基础睡眠状况。

本文提出中介模型：药物选择通过苏醒速度、残余镇静、循环呼吸稳定性影响早期活动、疼痛与夜间觉醒，最终作用于睡眠质量。只有平衡镇痛、创伤、ERAS 和基础睡眠等因素，才能估计药物独立效应，不能脱离综合管理比较两药“优劣”。

4. 核心临床研究证据与方法学批判

目前尚无针对妇科恶性肿瘤人群、以睡眠质量为主要结局的瑞马唑仑与咪达唑仑头对头随机对照试验。现有相关证据主要来源于三类研究：妇科腹腔镜手术的镇静药物研究、其他肿瘤外科的麻醉恢复研究、以及程序镇静领域的两药对比研究。本文将核心研究的关键要素汇总于表 1，并在此基础上进行方法学层面的批判性分析。

4.1. 妇科与肿瘤外科的相关研究证据

现有研究多以恢复质量、认知功能、疼痛、恶心呕吐或谵妄为主要结局，睡眠质量常作为次要结局。瑞马唑仑与丙泊酚比较的随机试验显示，其诱导和维持麻醉时血流动力学更稳定，麻醉后恢复较快，患者总体恢复质量较好[18][25]。泌尿外科手术研究提示，瑞马唑仑组术后恢复质量评分和患者舒适度较好，部分研究观察到术后首夜睡眠更完整[26]。在老年腹腔镜结直肠癌手术中，含瑞马唑仑的麻醉方案与恢复期睡眠质量改善相关，但研究仍需考虑术后镇痛、肠道恢复和快速康复路径的共同作用[22]。这些结果支持瑞马唑仑可能通过减少残余镇静、低血压和恶心，间接改善睡眠，而并非证明其具有独立的催眠或促睡眠作用。

Table 1. Design, population, intervention, outcomes, results, and methodological limitations of core clinical studies
表 1. 核心临床研究的研究设计、人群、干预、结局、结果及方法学局限

研究(文献)	设计与人群	干预措施	主要结局指标	主要结果及外推限制
Zhang 等[20]	单中心 RCT；腹腔镜子宫切除患者，n = 132；未按恶性肿瘤分层	瑞马唑仑诱导/维持 vs 丙泊酚；两组均接受 TAP 阻滞和瑞芬太尼	AIS 失眠评分；智能腕带监测首夜睡眠；苏醒时间及 PACU 停留时间	瑞马唑仑组首夜总睡眠时间、深睡比例更低；苏醒和 PACU 离室速度更慢。局限：对照组为丙泊酚而非咪达唑仑；智能腕带无法精准区分睡眠分期；单中心设计且排除了基础睡眠障碍患者；人群以良性疾病为主，无法外推至恶性肿瘤根治术人群。
Zhao 等[21]	妇科腹腔镜老年患者；随机对照研究；公开摘要未报告完整样本量与基线特征	术中瑞马唑仑持续输注 vs 常规对照麻醉	术后睡眠障碍发生率	研究报告瑞马唑仑组术后睡眠障碍减少。局限：公开数据中样本量、效应量、镇痛方案及 ERAS 执行细节不足；未明确恶性肿瘤患者占比；缺乏客观睡眠监测数据。
Shi 等[22]	单中心单盲 RCT；老年腹腔镜结直肠癌患者，n = 92	丙泊酚单药 vs 丙泊酚联合瑞马唑仑 0.3 mg/kg/h	苏醒时间；PSQI、QoR-15 恢复质量评分、VAS 疼痛评分	联合组苏醒时间 14.8 ± 4.8 min vs 对照组 18.9 ± 5.1 min；术后 1/3 天睡眠障碍发生率更低，低血压发生率 19.6% vs 54.4%。局限：为联合用药方案而非两药单药头对头比较；单盲、单中心设计；仅采用主观量表评价睡眠，缺乏客观监测证据；肿瘤类型为结直肠癌，与妇科恶性肿瘤的手术创伤、心理应激存在差异。
Qiu 等[5]	单中心双盲 RCT；妇科腹腔镜手术患者，n = 183	艾司氯胺酮 0.3 mg/kg/h 输注 vs 生理盐水对照	术后 1/3 天睡眠障碍发生率；疼痛评分、氢吗啡酮消耗量、焦虑抑郁评分	术后 1 天睡眠障碍发生率：试验组 22.8% vs 对照组 44.0%；术后 3 天：7.6% vs 19.8%；试验组疼痛程度和阿片消耗量均更低。局限：并非镇静药物对比研究；按符合方案分析；人群中恶性肿瘤比例与手术范围异质性大，未进行分层分析。

续表

Pastis 等[17]	多中心双盲 RCT； 支气管镜程序镇静 人群；30 家中心参 与	瑞马唑仑 vs 咪达 唑仑/安慰剂	镇静成功率； 完全清醒时间	瑞马唑仑镇静成功率 80.6%，完全清醒中位时间 6.0 min vs 咪达唑仑 12.0 min。局限：为程序镇静场 景，咪达唑仑为开放标签 给药且追加剂量规则不 同；无术后夜间睡眠相关 结局指标；操作时间短、 创伤小，无法外推至妇科 肿瘤根治术的全身麻 醉场景。
Rex 等[23]	III期随机对照研 究；结肠镜检查人 群，n = 461；12 家中心	瑞马唑仑 vs 安慰 剂；开放标签咪达 唑仑作为对照	复合镇静成功率； 神经心理功能恢复	瑞马唑仑复合镇静成功率 91.3% vs 咪达唑仑 25.2%；瑞马唑仑术后神经 功能恢复更快。局限：安 慰剂对照设计、咪达唑仑 开放标签给药；为短时门 诊检查场景，不能推断肿 瘤术后夜间睡眠的影响。
Wu 等[24]	单中心双盲 RCT； 老年支气管镜检查 患者，n = 100	瑞马唑仑 0.135 mg/kg vs 咪达唑仑 0.045 mg/kg；两组 均合用阿芬太尼	单次诱导成功率； 术后 6 h 额外嗜睡 发生率	单次诱导成功率：65.2% vs 39.6%；术后额外嗜睡发生 率：10.9% vs 31.3%。局 限：阿芬太尼与气道管理 共同影响嗜睡评价；仅随 访术后 6 小时，无夜间睡 眠结构测量；为诊断性操 作场景，与根治性手术差 异显著。
Doi 等[18]	多中心单盲 RCT； 全身麻醉外科患 者，n = 375	瑞马唑仑 6/12 mg/kg/h vs 丙泊酚	复合麻醉有效性； 不良反应发生率； 拔管时间	瑞马唑仑麻醉有效性非劣 于丙泊酚；低血压发生率 更低但拔管时间更长。局 限：主要结局并非睡眠质 量；未报告妇科肿瘤亚组 数据；未进行睡眠相关的 专项评价。

注：RCT 为随机对照试验；TAP 为腹横肌平面阻滞；PACU 为麻醉后监护室；AIS 为阿森斯失眠量表；PSQI 为匹兹堡睡眠质量指数；QoR-15 为 15 项恢复质量量表；VAS 为视觉模拟疼痛评分。

妇科手术证据仍有限。Zhang 等在腹腔镜子宫切除患者中比较瑞马唑仑与丙泊酚，首夜睡眠及恢复结果未显示瑞马唑仑具有一致优势[20]；另一项老年妇科腹腔镜研究报告睡眠障碍减少，但公开信息有限[21]。两项研究均未按恶性肿瘤分层，不能直接外推至妇科肿瘤根治术。

4.2. 程序镇静领域的头对头比较证据

咪达唑仑可降低术前焦虑、减轻对麻醉和肿瘤手术的恐惧，并通过顺行性遗忘减少患者对围术期不适体验的记忆。对于严重术前焦虑、既往麻醉体验不佳或无法配合建立静脉通路的患者，适量咪达唑仑仍有临床价值。部分患者在术前夜或术后首夜因焦虑减轻而获得较好的主观睡眠。然而，这种获益主要来自焦虑缓解和短时镇静，不能等同于睡眠结构恢复；若给药时机过晚或剂量偏大，可能延长 PACU 停留并推迟首次下床活动。

程序镇静研究显示，瑞马唑仑与咪达唑仑均可达到足够镇静，但瑞马唑仑起效和恢复更快、追加剂量更少，部分研究中患者清醒质量和操作后功能恢复更优[17][23][24]。这些差异提示，在需要术后尽快恢复睡眠-觉醒节律的妇科肿瘤手术中，瑞马唑仑可能更具优势。但程序镇静的剂量、给药时长和手术创伤与全身麻醉不同，不能将“恢复更快”直接解释为“睡眠更好”。截至目前，尚缺乏在同一妇科恶性肿瘤人群中，以 PSQI、ISI 或客观睡眠参数为主要终点的瑞马唑仑-咪达唑仑随机对照研究。

4.3. 核心研究的方法学局限性深入讨论

表 1 所列证据存在四类关键缺陷：

第一，人群代表性不足。妇科研究未按恶性肿瘤分层，多以良性疾病为主[20][21]；癌症相关焦虑、炎症、新辅助治疗和根治术创伤可能改变药效与睡眠反应，故不能直接外推。

第二，对照与问题不匹配。多数外科研究以丙泊酚为对照或采用联合方案[18][20][22]，不能分离瑞马唑仑效应；程序镇静虽有两药比较，但场景与剂量不同。

第三，睡眠测量有限。主观量表易受疼痛、心理预期和镇静残留影响，腕带难以区分睡眠分期和睡眠呼吸事件；多数研究缺少多导睡眠监测[20][21]。

第四，混杂控制不足。镇痛、阿片消耗、止吐、ERAS 及夜间护理常未充分报告，组间综合管理差异可能被误认为药物效应。

5. 证据的批判性综合：为何当前无法定论药物优劣

综合现有研究结果与方法学局限，可以明确：目前尚无足够证据支持“瑞马唑仑优于咪达唑仑”或“咪达唑仑更适合改善术后睡眠”的结论，核心原因包括以下五点：

5.1. 直接证据的针对性严重不足

唯一以妇科手术睡眠为主要结局的已发表研究[20]比较的是瑞马唑仑与丙泊酚，且结果方向并不支持“瑞马唑仑改善睡眠”的简单叙事；另一项老年妇科腹腔镜研究[21]虽报告睡眠障碍减少，但公开的研究细节十分有限。两项研究均未将妇科恶性肿瘤作为独立亚组进行分析，无法回答癌症诊断压力、根治术创伤和后续治疗是否会改变药物的睡眠效应。针对妇科恶性肿瘤这一特定人群的睡眠结局研究，目前仍为空白。

5.2. 结局指标与时间窗的异质性过大

研究结局并不等价：完全清醒时间和术后嗜睡反映短时警觉性[17][23][24]，AIS/ISI 反映失眠症状[5][20]，PSQI 反映近 1 个月主观睡眠[22]。随访又从数小时至 1 个月不等，因此不能将不同维度和时间窗统一解释为“睡眠质量”。

5.3. 干预方案缺乏可比性

瑞马唑仑相关研究多采用与丙泊酚、瑞芬太尼或艾司氯胺酮联合的麻醉方案，咪达唑仑相关研究则

常采用开放标签设计、不同的追加剂量规则和救援药物方案。此外，气道管理方式、镇痛策略、止吐药物、ERAS 执行程度和病房护理环境的差异，均可能解释观察到的恢复差异。若不统一围术期综合管理方案，单纯比较两种药物的睡眠结局，会受到大量混杂因素的干扰，无法得出因果性结论。

5.4. 方法学偏倚风险普遍存在

现有研究多为单中心、小样本、开放或单盲设计，且随访难以准确分期，短期随访无法评价反跳性失眠和长期生活质量。未来试验应预注册主要结局，采用意向性分析，报告缺失数据、镇痛和阿片暴露，并按年龄、肿瘤类型、术式、基线失眠和睡眠呼吸暂停分层。

5.5. 恢复质量与睡眠质量的概念混淆

苏醒更快或恢复评分更高并不等于睡眠更好。恢复质量还包括意识、活动和恶心呕吐等维度；不同研究的恢复结局方向亦不一致[25][26]。血流动力学稳定、恢复量表与睡眠只能视为相关路径，不能相互替代。

6. 围术期睡眠的共同影响因素与控制策略

6.1. 疼痛与阿片暴露

疼痛是术后睡眠障碍最强的可干预因素之一。疼痛导致交感神经兴奋和夜间觉醒，阿片虽能镇痛，却可能引起呼吸抑制、瘙痒、恶心和睡眠呼吸紊乱。瑞马唑仑或咪达唑仑对睡眠的差异，可能被术后阿片剂量完全掩盖。因此研究和临床实践均应采用多模式镇痛，包括对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、局部浸润或神经阻滞，并记录 24 小时阿片等效剂量。妇科腹腔镜研究中，减少疼痛和恶心的综合方案可明显改善术后首夜睡眠，说明镇痛和麻醉药物之间存在协同效应[5][27]。

6.2. 加速康复与环境因素

ERAS 路径中的早期进食、早期下床、导管尽早拔除、夜间护理集束化和日间光照管理，均可能改善睡眠-觉醒节律。相反，夜间生命体征频繁测量、病房噪声、持续输液和不必要的镇静，会抵消麻醉药物选择的益处[9]。比较两药时，应确保两组接受相同的 ERAS、镇痛、止吐和睡眠环境管理，否则很难判断观察到的睡眠差异来自药物本身。

6.3. 患者基础特征与肿瘤治疗

年龄、绝经状态、焦虑抑郁、睡眠呼吸暂停、肥胖、贫血、疼痛敏感性和既往苯二氮草类使用均可影响结果。晚期肿瘤患者还可能接受术前化疗、糖皮质激素和靶向治疗，这些药物会改变睡眠和情绪。研究应在术前进行 PSQI、ISI、焦虑抑郁量表和认知筛查，按年龄、肿瘤类型、手术方式和基线失眠进行分层，以降低选择偏倚。

7. 临床实践建议与未来研究方向

7.1. 围术期用药与睡眠管理建议

对于妇科恶性肿瘤患者，麻醉前应识别既往失眠、苯二氮草类长期使用、睡眠呼吸暂停和谵妄高风险。若需术前抗焦虑，可优先采用非药物沟通、呼吸训练和熟悉化干预；确有适应证时，咪达唑仑应采用单次、低剂量并提前给药，避免与长效镇痛药叠加。需要快速滴定、手术时间较长、患者高龄或预计术后需尽快神经功能评估时，可考虑瑞马唑仑，并根据脑电或临床镇静深度进行个体化调整。

两药均不应被当作术后常规催眠药使用,不能将“镇静效应”等同于“促睡眠效应”。术后睡眠管理的优先顺序应是:第一,优化多模式镇痛,减少阿片类药物用量;第二,主动处理恶心呕吐、低氧血症和皮肤瘙痒等干扰睡眠的躯体症状;第三,实施夜间护理集束化,降低病房噪声与光照干扰;第四,鼓励白天早期活动与自然光暴露,调节昼夜节律;第五,对持续失眠患者,联合睡眠医学专科与心理支持干预。该策略与妇科肿瘤 ERAS 指南的实施重点一致[9]。

7.2. 未来研究设计的关键方向

未来随机对照试验应以妇科恶性肿瘤根治术患者为核心人群,明确瑞马唑仑与咪达唑仑的给药时机、负荷量、维持方式和停药时间。主要结局可设为术后第 1~3 夜 PSQI 分项、总睡眠时间、睡眠效率和夜间觉醒次数;次要结局包括 ISI、疼痛和阿片消耗、恶心呕吐、谵妄、认知恢复、PACU 停留、早期活动和住院天数。

未来试验宜采用多中心、分层随机和评价者盲法,统一麻醉、镇痛、止吐与 ERAS 流程;联合主观量表、体动仪及部分中心的便携式多导睡眠监测;按年龄、肿瘤类型、术式、基线失眠和睡眠呼吸暂停分层,并随访术后 1 周、1 个月和 3 个月。可同时探索褪黑素、皮质醇、炎症因子及心率变异性等中介指标。

7.3. 需要避免的证据误读

第一,不能把镇静深度或入睡时间缩短等同于恢复性睡眠增加;第二,不能将程序镇静或非肿瘤手术证据直接外推至妇科恶性肿瘤根治术;第三,不能忽视疼痛、阿片和 ERAS 路径对睡眠的强烈影响;第四,不能因瑞马唑仑恢复快就忽视呼吸抑制、低血压和过度镇静风险。只有在充分监测和共同决策基础上,药物选择才可能真正服务于睡眠和整体康复。

8. 结论

妇科恶性肿瘤患者术后睡眠障碍是由癌症心理压力、疼痛与阿片暴露、手术创伤、麻醉残余效应、ERAS 执行程度和病房环境共同决定的综合结局,镇静药物选择仅为众多影响因素中的一环。瑞马唑仑与咪达唑仑在药代动力学特征和短时警觉性恢复方面确实存在差异,瑞马唑仑因代谢可预测、残余镇静较少、血流动力学稳定和可被氟马西尼逆转,可能更有利于早期睡眠-觉醒恢复;咪达唑仑在减轻术前焦虑和短时镇静方面仍有不可替代的临床价值。

但必须明确的是,目前缺乏针对妇科恶性肿瘤这一特定人群、以睡眠质量为主要结局的瑞马唑仑与咪达唑仑头对头高质量研究,现有证据不足以支持任一药物可独立改善术后恢复性睡眠的结论。临床上应基于患者个体风险与整体康复目标选择镇静药物,将睡眠管理融入围术期综合康复体系;研究上应优先填补“药物选择-中介因素-恢复性睡眠”的因果证据缺口,开展设计严谨、控制充分的随机对照试验,为临床实践提供高质量证据。

参考文献

- [1] Savard, J. and Morin, C.M. (2001) Insomnia in the Context of Cancer: A Review of a Neglected Problem. *Journal of Clinical Oncology*, **19**, 895-908. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.3.895>
- [2] Palesh, O.G., Roscoe, J.A., Mustian, K.M., Roth, T., Savard, J., Ancoli-Israel, S., *et al.* (2010) Prevalence, Demographics, and Psychological Associations of Sleep Disruption in Patients with Cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 292-298. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.22.5011>
- [3] Furlani, R. and Ceolim, M.F. (2006) Sleep Quality of Women with Gynecological and Breast Cancer. *Revista Latino-*

- Americana de Enfermagem*, **14**, 872-878. <https://doi.org/10.1590/s0104-11692006000600007>
- [4] Su, X. and Wang, D. (2018) Improve Postoperative Sleep: What Can We Do? *Current Opinion in Anaesthesiology*, **31**, 83-88. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000538>
- [5] Qiu, D., Wang, X.M., Yang, J.J., Chen, S., Yue, C., Hashimoto, K., *et al.* (2022) Effect of Intraoperative Esketamine Infusion on Postoperative Sleep Disturbance after Gynecological Laparoscopy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **5**, e2244514. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.44514>
- [6] Rudolph, U. and Knoflach, F. (2011) Beyond Classical Benzodiazepines: Novel Therapeutic Potential of GABAA Receptor Subtypes. *Nature Reviews Drug Discovery*, **10**, 685-697. <https://doi.org/10.1038/nrd3502>
- [7] Lader, M. (2014) Benzodiazepine Harm: How Can It Be Reduced? *British Journal of Clinical Pharmacology*, **77**, 295-301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x>
- [8] Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J.G., *et al.* (2017) European Guideline for the Diagnosis and Treatment of Insomnia. *Journal of Sleep Research*, **26**, 675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- [9] Nelson, G., Fotopoulou, C., Taylor, J., Glaser, G., Bakkum-Gamez, J., Meyer, L.A., *et al.* (2023) Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) Society Guidelines for Gynecologic Oncology: Addressing Implementation Challenges—2023 Update. *Gynecologic Oncology*, **173**, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.04.009>
- [10] Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R.D., Audisio, R., Borozdina, A., *et al.* (2017) European Society of Anaesthesiology Evidence-Based and Consensus-Based Guideline on Postoperative Delirium. *European Journal of Anaesthesiology*, **34**, 192-214. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000594>
- [11] Evered, L., Silbert, B., Knopman, D.S., Scott, D.A., DeKosky, S.T., Rasmussen, L.S., *et al.* (2018) Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery—2018. *Anesthesiology*, **129**, 872-879. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002334>
- [12] Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R. and Kupfer, D.J. (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Research*, **28**, 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- [13] Bastien, C.H., Vallieres, A. And Morin, C.M. (2001) Validation of the Insomnia Severity Index as an Outcome Measure for Insomnia Research. *Sleep Medicine*, **2**, 297-307. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4)
- [14] Johns, M.W. (1991) A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, **14**, 540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- [15] Antonik, L.J., Goldwater, D.R., Kilpatrick, G.J., Tilbrook, G.S. and Borkett, K.M. (2012) A Placebo- and Midazolam-Controlled Phase I Single Ascending-Dose Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056). *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 274-283. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31823f0c28>
- [16] Worthington, M.T., Antonik, L.J., Goldwater, D.R., Lees, J.P., Wilhelm-Ogunbiyi, K., Borkett, K.M., *et al.* (2013) A Phase Ib, Dose-Finding Study of Multiple Doses of Remimazolam (CNS 7056) in Volunteers Undergoing Colonoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, **117**, 1093-1100. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3182a705ae>
- [17] Pastis, N.J., Yarmus, L.B., Schippers, F., Ostroff, R., Chen, A., Akulian, J., *et al.* (2019) Safety and Efficacy of Remimazolam Compared with Placebo and Midazolam for Moderate Sedation during Bronchoscopy. *Chest*, **155**, 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.015>
- [18] Doi, M., Morita, K., Takeda, J., Sakamoto, A., Yamakage, M. and Suzuki, T. (2020) Efficacy and Safety of Remimazolam versus Propofol for General Anesthesia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Parallel-Group, Phase IIb/III Trial. *Journal of Anesthesia*, **34**, 543-553. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02788-6>
- [19] Keam, S.J. (2020) Remimazolam: First Approval. *Drugs*, **80**, 625-633. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01299-8>
- [20] Zhang, S., Xu, X., Wang, J. and Ma, Y. (2024) Effect of Remimazolam on Postoperative Sleep Quality in Patients Undergoing Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Anesthesia and Translational Medicine*, **3**, 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.jatmed.2024.02.002>
- [21] Zhao, D., Zhang, Y. and Sun, C. (2026) Intraoperative Remimazolam Infusion Helps Reduce Postoperative Sleep Disturbance in Elderly Patients Undergoing Gynecological Laparoscopic Surgery. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, **45**, Article ID: 101790. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2026.101790>
- [22] Shi, P., Wang, C., Tang, Y., Hou, J., Bian, J. and Bo, L. (2025) Effects of Remimazolam-Propofol Anesthesia on Recovery and Sleep Quality in Older Adult Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 11901-11910. <https://doi.org/10.2147/dddt.s564187>
- [23] Rex, D.K., Bhandari, R., Desta, T., DeMicco, M.P., Schaeffer, C., Etzkorn, K., *et al.* (2018) A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared with Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, **88**, 427-437.e6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2351>
- [24] Wu, Q., Xu, R., Zhou, X., Wang, L., Sheng, C., Ding, M., *et al.* (2024) Bolus Administration of Remimazolam Was Superior to Midazolam for Deep Sedation in Elderly Patients Undergoing Diagnostic Bronchoscopy: A Randomized,

-
- Double-Blind, Controlled Trial. *Medicine*, **103**, e37215. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037215>
- [25] Zhu, C., Xie, R., Qin, F., Wang, N. and Tang, H. (2024) Comparison of the Recovery Quality between Remimazolam and Propofol after General Anesthesia: Systematic Review and a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PeerJ*, **12**, e17930. <https://doi.org/10.7717/peerj.17930>
- [26] Mao, Y., Guo, J., Yuan, J., Zhao, E. and Yang, J. (2022) Quality of Recovery after General Anesthesia with Remimazolam in Patients' Undergoing Urologic Surgery: A Randomized Controlled Trial Comparing Remimazolam with Propofol. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 1199-1209. <https://doi.org/10.2147/dddt.s359496>
- [27] Yuan, B., Tian, S., Pu, X., Yin, J., Wang, M., Feng, S., *et al.* (2025) Esketamine Improves Postoperative Sleep Quality in Women Undergoing Gynecological Laparoscopy: A Prospective, Randomized, Double-Blind, and Controlled Trial. *Sleep Medicine*, **136**, Article ID: 106852. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2025.106852>