

# 术前睡眠障碍与术后谵妄的研究进展

杨乾坤<sup>1,2</sup>, 苏斌斌<sup>3</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生院, 陕西 西安

<sup>2</sup>空军军医大学西京医院, 麻醉与围术期医学科, 陕西 西安

<sup>3</sup>空军军医大学西京医院, 重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年6月21日; 录用日期: 2023年7月16日; 发布日期: 2023年7月21日

## 摘要

术后谵妄作为临床手术常见并发症之一, 其不仅会对患者术后的注意力、知觉、记忆力、意识状态等造成严重不良影响, 还会导致患者睡觉觉醒周期发生改变, 不利于患者的术后康复。近年来大量研究针对术后谵妄的生理、病理机制以及危险因素进行了深入的研究, 研究发现术前睡眠障碍与术后谵妄的发生有着密切的关系。本文将针对术前睡眠障碍与患者术后谵妄的关系进行研究, 探讨术前睡眠障碍引起术后谵妄的可能机制以及改善术前睡眠质量的相关措施, 以期降低术后谵妄的发生, 提高患者术后康复效果提供参考。

## 关键词

术前睡眠障碍, 术后谵妄, 作用机制, 影响

# Research Progress of Preoperative Sleep Disorder and Postoperative Delirium

Qiankun Yang<sup>1,2</sup>, Binxiao Su<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Department of Critical Care Medicine, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Jul. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 21<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

As one of the common complications of clinical operation, postoperative delirium will not only

cause serious adverse effects on postoperative attention, perception, memory, and state of consciousness, but also lead to changes in the sleep and wake cycle of patients, which is not conducive to postoperative rehabilitation of patients. In recent years, a large number of studies have conducted in-depth studies on the physiological and pathological mechanisms and risk factors of postoperative delirium, and it has been found that preoperative sleep disorders are closely related to the occurrence of postoperative delirium. This paper will study the relationship between preoperative sleep disorders and postoperative delirium in patients, explore the possible mechanism of postoperative delirium caused by preoperative sleep disorders and relevant measures to improve preoperative sleep quality, in order to provide reference for reducing the occurrence of postoperative delirium and improving the postoperative rehabilitation effect of patients.

## Keywords

Preoperative Sleep Disturbance, Postoperative Delirium, Mechanism of Action, Influence

Copyright © 2023 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

人的一生会有三分之一左右的时间在睡眠中度过, 故而睡眠质量对于机体的健康有着关键的影响。睡眠障碍是指由于各类因素所导致的睡眠节律紊乱, 临床中以入睡困难、夜间睡眠中断、睡眠倒错等为主要表现, 不仅会导致信息编码和记忆功能降低, 还会对人类认知领域功能造成不良影响[1]。谵妄是一种急性发作且病程短暂的脑功能障碍, 其特点是注意力障碍、意识水平紊乱和认知功能改变, 并有明显的波动性[2]。目前诊断标准是美国精神病学协会的《精神障碍诊断和统计手册(第五版)》(DSM-5)和世界卫生组织的《国际疾病和相关健康问题分类第十修订版》[3]。源自 DSM-5 和广泛使用的意识模糊评估法(CAM)的主要诊断特征包括症状的急性发作和波动过程、注意力不集中、意识水平受损, 以及表明思维紊乱的认知障碍[4] [5]。术后谵妄是指患者在经历外科手术后 1 周内出现的谵妄, 其发生具有明显的时间特点, 主要发生在术后 24 h~72 h 以内[6]。术后谵妄对患者早期和远期预后都有不良影响。研究显示发生术后谵妄的患者术后并发症发生风险增加 2~3 倍、围术期死亡风险增加 2~3 倍, 且住院时间延长和住院期间医疗费用增加[7]-[17]。长期随访研究结果显示, 术后谵妄患者术后远期认知功能障碍发生率增加、生活质量降低、远期死亡率增加[18] [19] [20]。近年来有调查发现, 存在术前睡眠障碍的患者发生术后谵妄的风险要明显升高, 因此推测术前睡眠障碍可能与术后谵妄存在一定的相关性[21] [22]。

## 2. 睡眠障碍概述及危害

### 2.1. 睡眠障碍概述

睡眠是人类维持生命以健康必需的一项生理活动, 属于自发性、可逆的周期性静息状态, 在维持细胞稳态、机体能量存储、代谢废物清除以及调节免疫功能等方面有着难以替代的作用。正常的睡眠结构包括两个阶段, 即非快速动眼睡眠(NREM)和快速动眼睡眠(REM), 这两者在睡眠过程中交替进行。

睡眠障碍是指由于多种因素所导致的睡眠与觉醒正常节律性交替紊乱的情况, 日常生活中, 人们的睡眠会受到多种因素的干扰, 导致其面临不同形式的睡眠障碍, 相关调查显示, 老年人群是睡眠障碍高发人群, 而患有疾病的老年患者中, 有超过 80% 的患者存在不同很多的睡眠障碍[23]。而对于需要行手

术治疗的患者而言, 其在手术治疗前无论是处于对手术的恐惧还是对疾病治疗效果的担忧, 都可能对其心理状态造成硬性, 出现焦虑、紧张等不良情绪。相关研究显示, 在手术治疗前, 睡眠情况与焦虑、抑郁情绪有着名管线的相关性, 术前躯体病情的改变、患者情绪波动、过于紧张等都可能导导致睡眠障碍的发生。

## 2.2. 睡眠障碍的危害

### 2.2.1. 糖尿病

近年来大量研究发现, 睡眠障碍可能对血糖调节产生一定的负面影响, 导致机体对于胰岛素的敏感性和糖耐量下降, 从而诱发 2 型糖尿病。长期的睡眠不足会引起机体代谢功能和内分泌功能紊乱, 导致糖量降低, 从而增加了患糖尿病的风险。近年来分子学研究提出, 起到睡眠控制作用的褪黑素能够利用胰岛  $\beta$  细胞的褪黑素受体和受体偶联细胞内的 3 条信号通路来达到调节胰岛素分泌的效果[24], 故而睡眠紊乱与 2 型糖尿病之间是互为因果关系的, 相互作用形成恶性循环。

### 2.2.2. 心血管事件

睡眠障碍与心血管事件的发生存在明显相关性, 睡眠障碍能够导致机体自主神经紊乱, 刺激儿茶酚胺的分泌, 增强血管收缩性, 导致血压升高、新陈代谢增加, 机体血浆中的游离脂肪酸含量和甘油三酯等水平明显升高, 增加了血小板的粘性, 从而刺激机体出现一系列生理、病理改变, 引起多种心血管疾病的发生[25]。有研究显示, 约有 95% 的脑卒中患者都存在着不同程度的失眠或者睡眠节律紊乱等情况[26]。睡眠障碍不仅会影响患者的生活质量以及脑卒中患者的神经恢复效果, 还会由于可能增强交感神经的兴奋性而加重脑卒中患者病情, 升高患者的死亡率[27]。

### 2.2.3. 认知功能

国外相关研究显示, 存在睡眠障碍的人群, 其在记忆广度、注意力分配、执行功能等方面都存在不同程度的异常情况, 提示了睡眠障碍可对机体的认知功能造成影响, 且随着睡眠质量的下降, 认知功能也会越来越差[28]。当人们长期处于失眠情况下(超过 3 个月以上)可对患者的认知功能造成影响, 出现记忆力降低、疲倦、头痛、情绪不佳、注意力难以集中等症状, 对患者的心理状态和日常生活造成不良影响。另外有研究发现证实, 患有轻度认知功能障碍的老年患者, 如患者伴有睡眠障碍, 那么其发生阿尔茨海默病或其他痴呆性疾病的风险要明显高于睡眠质量较好的患者。

### 2.2.4. 恶性肿瘤

当机体处于睡眠不足且已经昼夜节律紊乱时会加速肿瘤的发生, 同时还会增加恶性肿瘤发生的风险。在夜间, 机体长时间暴露在光线下会导致褪黑素的分泌量减少, 引起生殖激素分泌量增加, 而褪黑素在是修复 DNA 的重要物质, 其能够抑制肿瘤的生长, 同时还是一种有效的自由基清除剂。一项长达十年的跟踪调查发现, 工作 1~14 年或超过 15 年轮值夜班的女性护士, 其结直肠癌发病风险分别为 1.00 和 1.35, 可见长期夜班工作会增加结直肠癌发生的风险[29]。另外, 有研究失眠问题的男性人群, 其发生前列腺癌的风险会高于无失眠情况男性 2 倍。但是目前大量研究多集中在夜间关照以及机体褪黑素水平改变可能对恶性肿瘤发生的影响方面, 但是对于睡眠中断是否会增加恶性肿瘤发病风险还需要进一步的研究。

### 2.2.5. 免疫功能

睡眠对机体免疫系统调节作用可通过直接参与或间接影响神经系统、神经内分泌系统来完成的, 当正常的睡眠被破坏后, 会导致内分泌失调情况的发生, 从而导致免疫系统的平衡发生改变, 免疫防御功能下降, 机体受到病原体侵袭时的易感性明显增加。一项动物模型研究结果发现, 对于建立败血症模型

的小鼠实施睡眠剥夺后, 败血症小鼠死亡率明显升高, 分析这个情况出现的主要原因是小鼠机体对于病原体防御机制必败所导致的[30]。

### 2.2.6. 神经系统

睡眠障碍能够导致神经炎症反应, 对神经系统、大脑结构等造成损伤, 还能够引起神经递质失调和大脑代谢紊乱。睡眠障碍作为一种内源性的应激源, 能够激活机体下丘脑-垂体-肾上腺轴、 $\beta$  肾上腺素能壹基金多种炎性信号通路, 刺激机体释放大量的糖皮质激素, 导致联级放大的炎症反应。而在这种由于睡眠障碍所导致的神经炎症能够导致觉醒激活神经元变形, 造成不可逆的觉醒损伤。另外, 睡眠障碍所导致的炎症反应和氧化代谢障碍能够导致大脑葡萄糖的供应量不足, 刺激生产多巴胺, 增强由谷氨酸所介导的神经兴奋性毒性损伤, 最终导致大脑的神经递质水平失衡, 损伤大脑结构。

## 2.3. 睡眠障碍与术后康复的关系

睡眠能够促进机体功能恢复, 而较差的睡眠质量则会导致患者术后康复效果受到不良影响, 如增加患者术后疼痛、诱发术后谵妄及心血管事件、降低机体免疫力、延迟伤口愈合, 从而延迟患者的康复时间, 严重时还会增加患者死亡风险。相关研究结果显示, 如患者在行开腹全子宫切除术前一晚出现失眠情况, 则其住院时间会较睡眠质量较好的患者明显延长。而对于行膝关节置换术的老年患者而已, 如其在术后存在睡眠障碍, 那么其术后短期内功能受限问题会明显加重[31]。

## 3. 术后谵妄的病理生理机制

### 3.1. 神经细胞老化机制

术后谵妄多发于老年患者, 其主要与老年患者的病理、生理变化有关。人体的神经细胞会随着年龄的增长而不断的老化, 导致脑血流灌注量降低, 对神经信号的传导造成不良影响[32]。老年人群机体血管再生功能减退, 尤其是大脑组织内的血管更是密度下, 且多伴有微小梗塞, 导致大脑内血流量下降, 脑供氧不足问题明显, 大脑氧化代谢速度下降, 乙酰胆碱量减少, 神经细胞老化速度加快, 从而增加了患者术后谵妄的发生可能。

### 3.2. 神经系统免疫损伤机制

正常情况下, 人类的脑组织的血脑屏障能够有效阻挡外周血毒素以及各类有害物质来损失脑组织细胞。但当机体受到创伤、感染时, 手术所导致的应激反应能够快速激活机体炎症级联反应, 刺激炎症细胞因子的产生。这些炎症细胞因子能够通过血脑屏障进入到中枢神经系统内, 导致海马结构受损, 患者出现术后记忆力降低、意识不清等谵妄情况[33]。同时由于大脑内的神经系统免疫功能受损, 会降低生长技术/胰岛素样生长因子-1 轴的抑制效果, 从而增高了谵妄发生率。

### 3.3. 脑内神经递质缺陷机制

乙酰胆碱是维持记忆力和觉醒状态的重要神经递质, 当中枢神经分泌乙酰胆碱量不足时就可能导致谵妄的发生。乙酰胆碱是由于副交感神经传递介质, 由乙酰辅酶 A 和单胺相互作用所合成。当患者行手术治疗时, 手术创伤会导致神经系统炎症的发生, 引起神经系统氧化代谢障碍, 降低乙酰辅酶 A 的合成, 从而导致机体对于乙酰胆碱的分泌量下降, 提高了谵妄发生风险[34]。另外, 大脑缺陷缺氧、低血糖以及营养不良等情况都会导致三羧酸循环受到影响, 间接降低了乙酰辅酶 A 的合成。另外, 部分患者会在治疗期间使用抗胆碱能类药物, 这些药物对于乙酰胆碱的分泌有着抑制效果, 导致神经递质传导功能受限。

#### 4. 术前睡眠障碍对术后谵妄的影响

相关动物研究显示, 睡眠能够促进棘突的形成, 而睡眠障碍则能够利用对环磷酸酰胺信号转导途径的抑制作用来改变棘突的形态, 降低棘突的密度, 从而影响神经元交流以及功能[35]。少突胶质细胞是大脑代谢构成中最为活跃的细胞之一, 在睡眠过程中, 低腺苷、低 Glu 以及高催乳素状态有助于降低少突胶质细胞前体细胞的增殖, 从而改善大脑代谢状态。

一项对临床 29 各个临床实验的荟萃研究结果显示, 睡眠障碍是术后谵妄的高危因素之一[36]。手术作为一种侵入性治疗手段, 尤其是开腹手术、开颅手术、时间较长、创伤性较大的手术, 其能够刺激机体大量释放炎症介质和炎症细胞因子, 激活内皮细胞, 增强内皮细胞的通透性, 导致血脑屏障受损, 小胶质细胞被大量激活, 从而引发级联放大的神经炎症反应。另外, 术前睡眠障碍还会导致机体处于高度紧张状态, 情绪波动增大, 加重了机体的内环境紊乱问题, 导致炎症细胞因子水平持续升高, 进一步加重的神经炎症反应, 从而增加谵妄的发生风险。相关研究显示, 睡眠障碍能够改变血浆中皮质醇和去甲肾上腺素的含量, 提示睡眠障碍患者的睡眠微结构发生变化对自主神经失调具有一定的影响作用。另外, 大部分患者的术前睡眠障碍会延续到术后, 从而降低术后疼痛阈值, 延长术后疼痛时间, 并对阿片类药物的中枢镇痛作用造成不良影响。术后疼痛作为术后谵妄发生的独立风险因素之一, 其还能够导致机体内分泌失调, 引起睡眠障碍, 从而对患者术后恢复以及认知功能等造成不良影响, 增加术后谵妄的发生风险。

褪黑素是由脑松果体分泌的激素, 具有神经内分泌免疫调节活性和极强的清除自由基抗氧化, 其也是睡眠觉醒周期关键分子介质[37]。同时褪黑素也具有抗炎、降低氧化应激反应的作用。相关研究发现, 褪黑素能够利用降低机体炎症因子水平和氧化应激水平来抑制小胶质细胞中 Toll 样受体 4 以及髓样分化因子 88 信号, 从多个角度来改善神经炎症和认知功能障碍情况, 故而抑制褪黑素的分泌会增加神经炎症以及认知功能障碍水平, 从而诱发术后谵妄。

#### 5. 术后谵妄的预防措施

谵妄的预防和治疗离不开药物的干预, 合理的应用药物能够有效降低术后谵妄的发生风险。目前常用的谵妄治疗药物主要为第一代抗精神病药物氟哌啶醇, 其能够有效改善谵妄患者的临床结局。但是对于预防性应用抗精神病类药物是否能够降低谵妄的发生风险目前尚存争议。

褪黑素具有抗炎、抗氧化以及神经保护作用, 睡眠障碍会导致褪黑素的分泌紊乱, 机体褪黑素水平下降。相关研究指出, 术后机体褪黑素水平与术后谵妄的发生率具有一定的相关性, 故而在围术期可考虑给予患者褪黑素或褪黑素受体激动剂(雷莫替安)来降低术后谵妄的发生。但目前对于褪黑素及类似药物在预防术后谵妄时的有效性研究存在较大的异质性, 故而还需要更多的研究来确定褪黑素预防术后谵妄的效果。

右美托咪定属于  $\alpha_2$  受体激动剂, 其能够抑制 Glu、P 物质等的释放, 从而减轻氧化应激以及神经炎症等, 降低大脑缺陷、缺氧以及再灌注损失等问题。另外, 右美托咪定还能够诱导无呼吸抑制的睡眠, 改善睡眠模式, 降低睡眠觉醒周期紊乱的情况, 从而提高患者的睡眠质量。目前一项针对男性胸腔镜手术患者的研究结果显示, 右美托咪定能够降低苯二氮草类以及阿片类药物的给药剂量, 提高血流动力学稳定性, 确保患者在围术期脑血流的灌注量正常, 从而在一定程度上降低术后谵妄的发生[38]。但是由于右美托咪定对于周围交感神经具有一定的抑制作用, 同时可导致低血压、心率下降、窦性停搏等不良反应的发生, 故而其临床应用有效性和安全性还需要进一步研究确认。

睡眠干预能够有效缓解由于术前睡眠障碍而导致的术后谵妄的发生, 对于术前由于躯体不适而对睡眠质量有所影响的患者, 可通过基于其舒适的睡眠缓解和个性化的镇痛管理来帮助患者改善睡眠质量

[39]。而由于过度进展或者焦虑等导致的入睡困难的患者,可由心理医师基于其针对性的心理护理,同时指导患者开展放松训练等来改善患者躯体紧张、神经兴奋的状态,以缩短患者的入睡时间。另外,对于长期存在熬夜或睡眠障碍的患者,可在术前指导患者通过有氧运动的方式来增强几天疲劳感,严格控制患者摄入咖啡、茶等刺激性饮食,从而提高患者的睡眠质量。

## 6. 结束语

术后谵妄不仅会导致患者术后认知功能障碍,延长治疗时间,增加患者的负担,还会增加患者的死亡率,故而更好地了解术前睡眠障碍与术后谵妄之间的关系能够更好地预测术后谵妄的发生风险。现有研究已经证实术前睡眠障碍能够在一定程度上增加术后谵妄的发生风险,故而针对患者术前障碍开展影响的干预对于降低术后谵妄有着重要意义。

## 基金项目

国家自然科学基金(81870961)

## 参考文献

- [1] Lee, N.K., Jeon, S.W., Heo, Y.W., *et al.* (2020) Sleep Disturbance in Patients with Lumbar Spinal Stenosis: Association with Disability and Quality of Life. *Clinical Spine Surgery*, **33**, E185-E190. <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000944>
- [2] Oh, E.S., Fong, T.G., Hshieh, T.T. and Inouye, S.K. (2017) Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, **318**, 1161-1174. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.12067>
- [3] World Health Organization (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines.
- [4] Inouye, S.K., van Dyck, C.H., Alessi, C.A., Balkin, S., Siegal, A.P. and Horwitz, R.I. (1990) Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method: A New Method for Detection of Delirium. *Annals of Internal Medicine*, **113**, 941-948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>
- [5] Wei, L., Fearing, M., Sternberg, E. and Inouye, S. (2008) The Confusion Assessment Method: A Systematic Review of Current Usage. *Journal of the American Geriatrics Society*, **56**, 823-830. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01674.x>
- [6] Evered, L., Silbert, B., Knopman, D.S., *et al.* (2018) Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery—2018. *British Journal of Anaesthesia*, **121**, 1005-1012. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002334>
- [7] Milstein, A., Pollack, A., Kleinman, G. and Barak, Y. (2007) Confusion/Delirium Following Cataract Surgery: An Incidence Study of 1-Year Duration. *International Psychogeriatrics*, **14**, 301-306.
- [8] Bruce, A.J., Ritchie, C.W., Blizard, R., Lai, R. and Raven, P. (2007) The Incidence of Delirium Associated with Orthopedic Surgery: A Meta-Analytic Review. *International Psychogeriatrics*, **19**, 197-214. <https://doi.org/10.1017/S104161020600425X>
- [9] Ansaloni, L., Catena, F., Chattat, R., Fortuna, D., Franceschi, C., Mascitti, P. and Melotti, R.M. (2010) Risk Factors and Incidence of Postoperative Delirium in Elderly Patients after Elective and Emergency Surgery. *British Journal of Surgery*, **97**, 273-280. <https://doi.org/10.1002/bjs.6843>
- [10] Oh, Y.S., Kim, D.W., Chun, H.J. and Yi, H.J. (2008) Incidence and Risk Factors of Acute Postoperative Delirium in Geriatric Neurosurgical Patients. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, **43**, 143-148. <https://doi.org/10.3340/jkns.2008.43.3.143>
- [11] Shah, S., Weed, H.G., He, X., Agrawal, A., Ozer, E. and Schuller, D.E. (2012) Alcohol-Related Predictors of Delirium after Major Head and Neck Cancer Surgery. *Archives of Otorhinolaryngology—Head & Neck Surgery*, **138**, 266-271. <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.1456>
- [12] Koebrugge, B., van Wensen, R.J., Bosscha, K., Dautzenberg, P.L. and Koning, O.H. (2010) Delirium after Emergency/Elective Open and Endovascular Aortoiliac Surgery at a Surgical Ward with a High-Standard Delirium Care Protocol. *Vascular*, **18**, 279-287. <https://doi.org/10.2310/6670.2010.00052>
- [13] Salata, K., Katznelson, R., Beattie, W.S., Carroll, J., Lindsay, T.F. and Djaiani, G. (2012) Endovascular versus Open

- Approach to Aortic Aneurysm Repair Surgery: Rates of Postoperative Delirium. *The Canadian Journal of Anesthesia*, **59**, 556-561. <https://doi.org/10.1007/s12630-012-9695-7>
- [14] Gao, R., Yang, Z.Z., Li, M., Shi, Z.C. and Fu, Q. (2008) Probable Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients Undergoing Spinal Surgery. *European Spine Journal*, **17**, 1531-1537. <https://doi.org/10.1007/s00586-008-0771-1>
- [15] Brouquet, A., Cudennec, T., Benoist, S., Moulias, S., Beauchet, A., Penna, C., Teillet, L. and Nordlinger, B. (2010) Impaired Mobility, ASA Status and Administration of Tramadol Are Risk Factors for Postoperative Delirium in Patients Aged 75 Years or More after Major Abdominal Surgery. *Annals of Surgery*, **251**, 759-765. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181c1cfc9>
- [16] Olin, K., Eriksdotter-Jonhagen, M., Jansson, A., Herrington, M.K., Kristiansson, M. and Permert, J. (2005) Postoperative Delirium in Elderly Patients after Major Abdominal Surgery. *British Journal of Surgery*, **92**, 1559-1564. <https://doi.org/10.1002/bjs.5053>
- [17] Mu, D.L., Wang, D.X., Li, L.H., Shan, G.J., Li, J., Yu, Q.J. and Shi, C.X. (2010) High Serum Cortisol Level Is Associated with Increased Risk of Delirium after Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Prospective Cohort Study. *Critical Care*, **14**, R238. <https://doi.org/10.1186/cc9393>
- [18] Crocker, E., Beggs, T., Hassan, A., Denault, A., Lamarche, Y., Bagshaw, S., Elmi-Sarabi, M., Hiebert, B., Macdonald, K., Giles-Smith, L., Tangri, N. and Arora, R.C. (2016) Long-Term Effects of Postoperative Delirium in Patients Undergoing Cardiac Operation: A Systematic Review. *The Annals of Thoracic Surgery*, **102**, 1391-1399. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.04.071>
- [19] Girard, T.D., Jackson, J.C., Pandharipande, P.P., Pun, B.T., Thompson, J.L., Shintani, A.K., et al. (2010) Delirium as a Predictor of Long-Term Cognitive Impairment in Survivors of Critical Illness. *Critical Care Medicine*, **38**, 1513-1520. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e47be1>
- [20] Bai, J., Liang, Y., Zhang, P., Liang, X., He, J., Wang, J. and Wang, Y. (2020) Association between Postoperative Delirium and Mortality in Elderly Patients Undergoing Hip Fractures Surgery: A Meta-Analysis. *Osteoporosis International*, **31**, 317-326. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05172-7>
- [21] 曹袁媛, 刘欢, 陈宝璇, 等. 食管癌患者术前睡眠障碍与术后谵妄的相关性[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(7): 728-731.
- [22] Todd, O.M., Gelrich, L., MacLulich, A.M., et al. (2017) Sleep Disruption at Home as an Independent Risk Factor for Postoperative Delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*, **65**, 949-957. <https://doi.org/10.1111/jgs.14685>
- [23] Lu, L., Wang, S.B., Rao, W., et al. (2019) The Prevalence of Sleep Disturbances and Sleep Quality in Older Chinese Adults: A Comprehensive Meta-Analysis. *Behavioral Sleep Medicine*, **17**, 683-697. <https://doi.org/10.1080/15402002.2018.1469492>
- [24] Shamshirgaran, S.M., Ataei, J., Malek, A., Iranparvar-Alamdari, M. and Aminisani, N. (2017) Quality of Sleep and Its Determinants among People with Type 2 Diabetes Mellitus in Northwest of Iran. *World Journal of Diabetes*, **8**, 358-364. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i7.358>
- [25] 秦聪聪, 金鑫, 王静, 等. 睡眠障碍与心血管疾病关系研究进展[J]. 心脏杂志, 2023, 35(1): 76-82.
- [26] Yoon, C.W., Park, H.K., Bae, E.K., et al. (2019) Sleep Apnea and Early Neurological Deterioration in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104510. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104510>
- [27] Li, L.J., Yang, Y., Guan, B.Y., et al. (2018) Insomnia Is Associated with Increased Mortality in Patients with First-Ever Stroke: A 6-Year Follow-Up in a Chinese Cohort Study. *Stroke and Vascular Neurology*, **3**, 197-202. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000136>
- [28] 鄢文静, 谭子虎, 张雨婷. 老年综合征患者睡眠障碍与认知功能相关性研究[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2021, 38(1): 41-45.
- [29] Willett, W.C., Schernhammer, E.S., Colditz, G.A., et al. (2003) Night-Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in the Nurses' Health Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **95**, 825-828. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.11.825>
- [30] Brown, R., Price, R.J., King, M.G., et al. (1989) Interleukin-1 Beta and Muramyl Dipeptide Can Prevent Decreased Antibody Response Associated with Sleep Deprivation. *Brain, Behavior, and Immunity*, **3**, 320-330. [https://doi.org/10.1016/0889-1591\(89\)90031-7](https://doi.org/10.1016/0889-1591(89)90031-7)
- [31] 冯重阳, 姬振伟, 吴鹏, 等. 关节镜治疗膝关节疾病的疗效及术后急性期疼痛危险因素分析[J]. 实用骨科杂志, 2021, 27(9): 784-789.
- [32] Katarzyna, L. and Marta, A.M. (2020) The Role of Melatonin and Melatonin Receptor Agonist in the Prevention of Sleep Disturbances and Delirium in Intensive Care Unit—A Clinical Review. *Sleep Medicine*, **69**, 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.01.019>

- 
- [33] Milrad, S.F., Hall, D.L., Jutagir, D.R., *et al.* (2017) Poor Sleep Quality Is Associated with Greater Circulating Pro-inflammatory Cytokines and Severity and Frequency of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME) Symptoms in Women. *Journal of Neuroimmunology*, **303**, 43-50. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.12.008>
- [34] Stahl, S.M., Markowitz, J.S., Papadopoulos, G., *et al.* (2004) Examination of Nighttime Sleep-Related Problems during Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of Galantamine in Patients with Alzheimer's Disease. *Current Medical Research and Opinion*, **20**, 517-524. <https://doi.org/10.1185/030079904125003214>
- [35] Raven, F., Van der Zee, E.A., Meerlo, P., *et al.* (2018) The Role of Sleep in Regulating Structural Plasticity and Synaptic Strength: Implications for Memory and Cognitive Function. *Sleep Medicine Reviews*, **39**, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.05.002>
- [36] Wang, H., Zhang, L., Zhang, Z., *et al.* (2020) Perioperative Sleep Disturbances and Postoperative Delirium in Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Frontiers in Psychiatry*, **11**, Article ID: 570362. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.570362>
- [37] Yang, B., Zhang, L.Y., Chen, Y., *et al.* (2020) Melatonin Alleviates Intestinal Injury, Neuroinflammation and Cognitive Dysfunction Caused by Intestinal Ischemia/Reperfusion. *International Immunopharmacology*, **85**, Article ID: 106596. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106596>
- [38] Shi, H., Du, X., Wu, F., *et al.* (2020) Dexmedetomidine Improves Early Postoperative Neurocognitive Disorder in Elderly Male Patients Undergoing Thoracoscopic Lobectomy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **20**, 3868-3877. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9113>
- [39] Koopman, C., Nouriani, B., Erickson, V., *et al.* (2002) Sleep Disturbances in Women with Metastatic Breast Cancer. *The Breast Journal*, **8**, 362-370. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4741.2002.08606.x>