

# 青少年之睡眠問題與物質使用的關係

林立寧<sup>1,2</sup> 李 蘭<sup>1,3,\*</sup>

「睡眠問題」和「物質使用」是目前青少年最常見的兩種精神疾患，且與其他精神疾患有關聯現象，但是過去的文獻中，較少有系統地同時討論，為了促進青少年的健康，有必要進一步瞭解兩者間的關係。青少年的睡眠問題包括：睡眠時間不足、入睡困難、睡眠持續問題、睡眠周期不規律、日間疲倦等，可能會導致他們使用各種物質。反之，青少年的物質使用包括：飲酒、吸菸、使用含咖啡因物質、吸食大麻、使用古柯鹼、使用含安非他命物質、使用鎮靜安眠藥物、使用含鴉片類物質藥物、使用俱樂部用藥等，對他們的睡眠也有影響；嚼檳榔和使用吸入劑對睡眠的影響則不確定。本文藉由文獻回顧，證實青少年「睡眠問題」和「物質使用」之間可能有互為因果的關係，但台灣學者探討兩者因果關係的不多，並發現「睡眠問題」導致「物質使用」的研究多以心理及行為層面為主，而「物質使用」導致「睡眠問題」的研究則涵蓋生理、心理和行為等層面，因此未來在青少年健康促進的研究，除了要注重本土特色外，也應該同時顧及多元觀點，才能將研究成果轉譯為具體的政策。(台灣衛誌 2012；31(5)：412-424)

關鍵詞：青少年、睡眠問題、物質使用

## 前 言

現代的青少年與過去相比，經歷了個人、人際、社會文化變遷等更多更大的衝擊，因此目前青少年承受的壓力，不僅與兒童或成人有明顯的不同，也比過去的青少年遭遇更多的挑戰和期待[1]。所以，我們不宜套用處理兒童或成人議題的觀點，也不該因襲過去處理青少年問題的經驗。反之，我們應該根據現代青少年的特殊需求，重新規劃適當的處理模式及介入策略。在許多青少年議題中，不論是個人調適、人際互動、社

會適應等，都與精神健康息息相關，而目前青少年的精神疾患中，曾有過「睡眠問題」和「物質使用」的分別有25-40%和六成以上，是最常見的[2]。兩者之間不僅相關，也常與憂鬱、焦慮、注意力不足、過動、品行疾患等其他精神疾患有關聯的現象[3-5]。如果未能及早覺察並做適當的治療，不僅影響青少年時期的身心健康，也會導致他們成年後的心理、行為和社會適應等問題[6]。至於「睡眠問題」和「物質使用」，是各自獨立的？還是共存的？或是互為因果的關係？由於過去缺乏有系統的整理和討論，本文藉由文獻回顧的方式，期能釐清兩者之間的關係，並進一步瞭解青少年的精神健康。

為使討論的範圍更明確，本文將「睡眠問題」區分為量的問題及質的問題[7]，前者包含睡眠時間過長或不足；後者包含入睡問題、睡眠持續問題、起床問題、睡眠效率較差、睡眠周期不規律、日間疲倦和日間嗜睡等。「睡眠疾患」是指專業評估後的臨

<sup>1</sup> 國立台灣大學公共衛生學院健康政策與管理研究所

<sup>2</sup> 行天宮醫療志業財團法人恩主公醫院精神科

<sup>3</sup> 國家衛生研究院群體健康科學研究所

\* 通訊作者：李蘭

聯絡地址：台北市中正區徐州路17號

E-mail: leelan@ntu.edu.tw

投稿日期：101年3月22日

接受日期：101年8月29日

床診斷；或指睡眠問題並非因身體狀況或其他精神疾患所導致，卻造成臨床上重大的痛苦或引發社會、職業及其他重要功能的損害[8]；在本文的討論中，「睡眠問題」的定義涵蓋了「睡眠疾患」。「物質」的定義則為：不論天然或合成的、食物以外的、能改變生物體(中樞神經系統)結構或功能的精神作用性藥物[9]。「物質使用」是指：曾經使用過物質，以及目前仍持續使用物質[9]；在本文的討論中，「使用後停用」與「戒斷」也包含在內。

為確保文獻的品質，本文設定篩選的步驟和原則如下：

1. 搜尋相關文獻時，採用sleep, substance, alcohol, nicotine, tobacco, smoking, betel nut, areca, caffeine, coffee, inhalant, glue, marijuana, narcotic, pain reliever, amphetamine, methamphetamine, benzodiazepine, tranquilizer, sedative, hypnotic, cocaine, club drug, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, MDMA, FM2, ketamine, ecstasy等英文關鍵字；以及睡眠；物質、酒、尼古丁、菸、檳榔、咖啡、吸入劑、揮發劑、強力膠、大麻、止痛劑、安非他命、甲基安非他命、苯二氮吩、鎮靜劑、鎮靜藥、鎮定劑、鎮定藥、安眠藥、古柯鹼、俱樂部用藥、快樂丸、搖頭丸、K他命、愷他命、搖頭丸等中文關鍵字。資料庫包括Cochrane Library、google scholar、MD CONSULT、MEDLINE (OvidSP)、PsycInfo、PubMed (Free MEDLINE)，以及華藝線上圖書館(Airiti Library)等；搜尋的年份為2012年七月以前的所有文獻。
2. 在篩選出的文獻中被引述之重要文獻資料，將同時納入參考文獻。
3. 篩選文獻的順序為，介入性研究和統合分析之文章優先；然後為世代研究、流行病學研究等。如果找不到上述的研究，才納入描述性研究和文獻回顧。
4. 排除未於學術期刊上正式發表的學位論

文；但論文中引用之已發表的相關文獻，將考量其品質後予以納入。

### 青少年因睡眠問題導致物質使用之可能性

Stevens和Murphy[10]推論，青少年因睡眠問題導致物質使用的原因，一則可能是有睡眠問題的青少年們，本身在體質上有神經發展的脆弱性(neurodevelopmental vulnerability)，使他們比較容易持續物質使用的行為；再則可能是因為青少年有了睡眠問題之後，藉著物質使用來處理睡眠問題帶來的困擾，如他們會以飲酒或使用大麻來處理憂鬱合併睡眠的困擾，或使用中樞神經興奮劑來處理白天嗜睡的問題。雖然睡眠問題是導致物質使用的危險因子，但是過去文獻中對因果關係的討論並不多。因為各個研究採用的定義和測量不完全相同，以致於研究結果很難有一致性的結論，需要將睡眠問題以更細緻的分類方式加以探討。

#### (一) 青少年因睡眠量不足導致物質使用之可能性

假設青少年在假日的睡眠時數，就是他們對睡眠量的需求，那麼「上課日」和「放假日」睡眠時數的差距，就可以視為睡眠不足的量化資料，亦即所謂的「睡眠債」[7]。Pasch等人的描述性研究[11]指出，青少年在「上課日」和「放假日」睡眠時數之差距，與其物質使用行為之間是有關係的；也就是說，青少年在上課日睡眠時數不足的話，使用物質的可能性會增高。同一研究也強調，青少年上課日的睡眠時數較長，是避免使用酒精的保護因子。Haynes等人的介入性研究[12]則指出，在接受物質使用治療的青少年中，控制攻擊意念和物質使用頻率之後，睡眠時數較短者，其治療效果會比較不好，而且後續再度使用物質的可能性也比較高。從這些結果看來，青少年睡眠時數不足可能會導致或惡化物質使用的行為；反之，睡眠時數充足就可能減少物質使用的可能性。雖然美國有學者建議，青少年應該每天睡足九小時[2]。但是，針對「睡眠量應低於多少/睡眠債應高於多少，才可能導

致物質使用？」或「需要多少時數以上的睡眠/睡眠負債低於多少，才可能減少物質使用？」之問題，迄今尚無一致的看法。

## (二) 青少年因睡眠品質不良導致物質使用之可能性

在各種不同的睡眠品質問題中，有些與青少年使用物質之行為有關。Schrand[13]指出，有些青少年為了要減少白天嗜睡，或想減少因睡眠呼吸中止導致的體重增加，而開始嘗試吸菸。Jean-Louis等人的研究[14]也指出，日間較疲倦的青少年，使用菸品和酒精的比率較高。Bootzin和Stevens之文獻回顧[15]強調，青少年的入睡問題和日間嗜睡，在「開始物質使用」發展成為「物質濫用」的過程中，可能扮演著重要的角色。Tynjälä等人[16]以芬蘭的全國性代表樣本，利用結構方程模型探討青少年睡眠問題和物質使用之關係，證實不規律的睡眠周期、白天疲倦、物質使用(主要是菸、酒、咖啡)三者之間，有很強的相關性。尤其是，「不規律的睡眠周期」和「白天疲倦」兩個變項，在解釋青少男和青少女之物質使用行為上，分別達到26%和12%。Roane和Taylor[17]利用長期追蹤資料，探討青少年睡眠品質和物質使用的關係，結果證實，有「入睡困難」或「睡眠持續困難」的青少年，使用酒精、大麻及非大麻物質的機率，分別提高1.73倍、1.75倍和1.91倍。Wong等人[18]蒐集固定樣本之資料，從3-5歲開始一直到他們15-17歲，每隔三年追蹤一次，總共追蹤五波，結果發現3-5歲時有入睡困難者，後來到了12-14歲前就使用過酒精的勝算比，高達2.32倍之多；3-5歲時白天較為疲倦的，後來到了12-14歲之前，曾經有飲酒、使用大麻或非法物質的勝算比，也分別高達1.84、2.43、2.03倍；3-5歲時有前述兩個睡眠問題之一者，後來到了12-14歲之前，有飲酒、吸菸、使用大麻或非法物質的勝算比，則都在兩倍以上(分別為2.25、2.27、2.62、和2.24倍)。同樣本的追蹤研究[19]也發現，3-5歲時有入睡困難者，後來到了青少年期間，也有較高的比率有入睡困難的問題，而這可預測他們在成人時大量飲酒、酒駕、使用非

法物質等行為；3-5歲時日間較為疲倦的，後來到了青少年期間較易衝動，而這可預測他們成人之後使用非法物質種類的數量。由此可知，與青少年睡眠品質有關的問題中，如入睡困難、睡眠持續困難、不規律的睡眠周期、白天疲倦等，都可能是導致物質使用行為的因素。

## (三) 小結

從以上的討論來看，青少年的睡眠問題，包括睡眠時數不足、入睡困難、睡眠持續困難、不規律的睡眠周期、白天疲倦、整體睡眠問題等，會引發他們使用各種物質的行為。首先，值得注意的是，在本節所舉證的文獻中，並沒有台灣的資料，這是值得台灣研究者進一步努力的。其次，雖然文獻顯示青少年的睡眠問題可預測將來的物質使用，但是還沒有證據指出這樣的時序相關，是來自於兩者共同之生理病理機轉(shared biological etiology)，在不同時間點所表現出來的現象；還是來自於青少年經歷了睡眠問題之後，以物質使用的方式來調適心理或環境壓力。再者，在研究方法上，測量睡眠問題的工具多以主觀評估為主，較少生理檢查之客觀評估資料的印證；也還沒有學者探討中介因素或調節因素，在睡眠問題預測物質使用之詳細機轉的角色。末者，目前的文獻也還不足以推論「哪一種型態的睡眠問題」可預測「哪一種類型的物質使用」。這些疑問都還有待進一步的探討來回答。

## 青少年因物質使用導致睡眠問題之可能性

青少年可能因為使用的物質對身體(尤其是中樞神經系統)產生作用，而出現不同種類或不同程度的睡眠問題。這些作用的結果很難用傳統上將物質分成中樞神經刺激劑、中樞神經抑制劑、幻覺劑等的類別來概括描述，但可參考物質對中樞神經作用的分類，來說明特定物質對睡眠的影響(表一)。雖然在第四版精神疾患診斷與統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV)中，定義了特定物質在中毒或戒斷期間產生睡眠疾

表一 特定物質對中樞神經和睡眠的影響

種類	對中樞神經的影響	對睡眠的影響
酒精	抑制	使用酒精期間：入睡時間延長、總睡眠時數減少 酒精戒斷期間：睡眠回復到幾近正常 停用酒精初期：睡眠總時數減少、睡眠效率降低 持續停用酒精：不確定
尼古丁	刺激	入睡時間延長、睡眠中斷、總睡眠時數減少、睡眠結構被干擾、日間嗜睡
檳榔	不確定	不確定
咖啡因	刺激	入睡時間延長、睡眠中斷、總睡眠時數減少
吸入劑	抑制、幻覺	不確定
大麻	幻覺	使用：入睡時間減少、日間嗜睡 停用：不確定
古柯鹼	刺激	使用：入睡時間延長、睡眠效率降低 停用古柯鹼初期：睡眠結構被干擾、日間嗜睡
安非他命類	刺激	使用：深度睡眠減少 戒斷：睡眠結構被干擾
鎮靜安眠藥	抑制	好處：改善入睡困難和睡眠維持困難 缺點：抑制深度睡眠
鴉片類	抑制	使用：睡眠維持困難、總睡眠時數減少 戒斷：各種睡眠疾患 長期使用：呼吸中樞被抑制而影響睡眠

表二 DSM-IV診斷準則中使用特定物質在  
中毒或戒斷期間產生的睡眠疾患

物質	中毒	戒斷
酒精	V	V
尼古丁		
咖啡因	V	
吸入劑		
大麻類		
古柯鹼	V	V
安非他命	V	V
鎮靜安眠藥物	V	V
鴉片類	V	V

患的診斷準則(表二)，「睡眠問題」與「睡眠疾患」還是有所差異，並不代表物質使用之後沒有「睡眠疾患」，就等同於不會產生「睡眠問題」，這可以從表一和表二中的差異中略窺一二。再加上DSM-IV並沒有將青少年和成年人予以區分，因此表二只能作為物質使用影響睡眠的參考，而不能完全應用

在青少年的睡眠問題上[7]。此外，青少年可能會同時使用兩種以上的物質，而合併作用的結果對睡眠的影響會更加複雜，故本文僅針對最常見的併用物質(如酒精和咖啡因同時使用)加以討論，而不一一描述各種物質之間的藥理交互作用。由於不同物質有不同的作用機轉，使用每一種物質對於青少年睡眠和健康的影響都是相當獨特的，因此以下將以個別物質為主題，分別討論物質使用與睡眠的關係。

#### (一) 青少年因使用非管制物質導致睡眠問題之可能性

##### 1. 使用酒精或酒精類飲料導致之睡眠問題

酒精是青少年最常使用的物質[20]。美國的流行病學資料顯示：在13歲之前就開始使用酒精的青少年，不僅容易達到酒精中毒的程度，其睡眠受到影響的程度也較高[21]。

酒精屬於中樞神經抑制劑，但是對睡



眠的影響卻是多樣的。Saarenpaa-Heikkila等人的對照追蹤研究[22]指出，青少年「經常使用酒精」是產生睡眠疾患的預測因子，除了造成睡眠周期紊亂，還會造成日間嗜睡等問題。Brower[23]有系統地描述急性酒精使用、慢性酒精使用、酒精戒斷與睡眠的關係指出，「使用酒精期間」對睡眠的影響包括：入睡時間延長、睡眠總時間減少、快速動眼期的睡眠會受到抑制、深度睡眠(第三期和第四期睡眠)的比例較高；「酒精戒斷期間」對睡眠的影響有：快速動眼期和非快速動眼期的睡眠，都會回復到幾近正常的程度；「停止使用酒精初期(二至八週)」對睡眠的影響為：睡眠總時數和睡眠效率會降低外，也會有不同程度的快速動眼期的睡眠問題，即使持續停用酒精較長時間(三個月甚至數年)，睡眠型態仍可能未完全恢復正常；停用酒精後仍持續有睡眠疾患的人，將來有較高的可能性繼續使用酒精，且進一步惡化酒精對睡眠的影響。不過，Cohen-Zion等人的對照追蹤研究[24]發現，青少年停用酒精之後，可以改善飲酒期間的紊亂睡眠結構。因此，青少年停用酒精是否能改善睡眠的問題，有待進一步釐清。此外，Kenney等人[25]的研究發現，青少年之睡眠品質，會調節他們「每周使用酒精量」導致「使用酒精相關問題」的效果，也顯示青少年使用酒精與其睡眠問題之間的複雜性。

## 2. 吸菸導致之睡眠問題

菸是青少年最常使用的物質之一[3]，盛行率與酒精差不多或僅次於酒精[20,26]。青少年吸菸，在生理方面直接影響中樞神經酬償系統(reward system)的發育；在心理社會方面則間接增加與物質使用同儕間的互動，這些都會進一步影響青少年的睡眠[7]。

尼古丁是菸品的主要成分之一，屬於中樞神經刺激劑，會減少總睡眠時數、延長入睡時間、導致睡眠持續的困擾、干擾快速動眼期的睡眠、造成日間嗜睡等。Holmen等人的流行病學研究[27]顯示，每天吸菸的青少年比不吸菸的青少年，不論男女，都有較

高的風險出現入睡困難或早醒困擾，比率大約是五成比一成。Phillips等人的研究[28]也證實，吸菸的青少年較常有入睡困難、睡眠持續困難、日間嗜睡等問題。Mak等人針對香港青少年的研究[29]有不同的結果，他們發現吸菸的青少年雖然較常有睡眠持續困擾的問題，卻少有入睡困難和早醒的問題。不過，前述的研究並沒有辦法回答「吸菸的青少年有較多的睡眠問題，是吸菸之前就已經存在的，還是吸菸之後才出現的」。Patten等人[30]則指出，在原本沒有睡眠疾患的15歲青少年中，有吸菸的人在三年半之後，產生睡眠疾患的比率較高。另有文獻[2]指出，不論是主動開始吸菸或因為睡眠疾患而開始吸菸，都會導致呼吸道發炎或咽部狹窄的現象，以致於加重打鼾和睡眠呼吸中止的症狀。不過，根據DSM-IV的診斷準則，尼古丁中毒或戒斷都不會產生睡眠疾患(表二)。

## 3. 嚼檳榔導致之睡眠問題

嚼檳榔在印度和南亞以外的國家較不普遍，因此以西方文獻為主的資料庫中，探討嚼檳榔影響睡眠的文獻非常少。台灣的在學青少年中，有嚼檳榔的比率約一至兩成[31]。南台灣青少年曾經嚼檳榔的比率會隨年級增加而增高，有研究[32]顯示，可從國中的14%上升到高職的31%。此外，流行病學資料[31]顯示，嚼檳榔青少年會出現多重行為問題，如飲酒、吸菸、過度使用手機、打電玩、飆車、翹課、學業成就低、被體罰、參加幫派等，而這些行為都可能與睡眠問題共存。

由於討論青少年嚼檳榔與睡眠問題的文獻較少，加上嚼檳榔時攝入的物質種類太多(除了檳榔外，還包括荖葉、石灰等添加物)，無法像酒精一樣，屬特定且單一的成分，想要釐清嚼檳榔對睡眠的影響確實不容易。

## 4. 使用含咖啡因物質導致之睡眠問題

含咖啡因的物質(如咖啡、茶、可樂、可可、巧克力等)相當普及，甚至不須醫師處方的感冒藥都可能含有咖啡因，是常被

青少年使用的物質。雖然有人主張咖啡因不應該被視為「物質」，因為它不會產生依賴的現象，但是根據1990-1999年的調查[33]顯示，含咖啡因的物質是最常被濫用的物質之一，應當予以重視。DSM-IV針對物質使用疾患的診斷準則中，也保留咖啡因中毒導致焦慮和睡眠疾患的描述(表二)。既然青少年可能因為使用咖啡因造成行為上和適應上的問題，本文乃將咖啡因視為一種物質並加以討論。

咖啡因屬於中樞神經刺激劑，會增加大腦的醒覺程度，使人產生入睡時間延長或睡眠中斷的問題，也會減少總睡眠時數，而這些影響與含咖啡因物質的使用量有關。在Orbeta等人的流行病學研究[34]中，將青少年依照使用咖啡因的量，均分成極低量、低量、中等量、高量四組，發現在控制了社會人口學變項後，使用「高量」咖啡因的人，比起使用「極低量」咖啡因的人，「難以入睡」和「早晨疲倦」的風險分別提高了1.9倍和1.8倍。Pollak和Bright則是利用迴歸分析的方法[35]，發現青少年使用咖啡因量較多的，「入睡時間較長」、「夜眠時間較短」、以及「日間打瞌睡」等情況較嚴重。有些人認為，短暫使用咖啡因的影響不大，然而Karacan等人[36]研究18位年輕男性，以拉丁方格的準實驗研究設計(Latin square design)探討使用咖啡因劑量對他們睡眠的影響，結果發現，原本沒有睡眠問題的人，在單次使用高劑量的咖啡因(4-cup equivalents of caffeine)之後，還是會出現失眠的狀況。Anderson和Juliano的研究[37]則發現，青少年每周使用咖啡因之量愈高，周間的睡眠總時數愈少。在DSM-IV的診斷準則中，認為咖啡因中毒會導致睡眠疾患，戒斷時則不會(表二)。不過，青少年短暫使用咖啡因之後，對於睡眠的影響究竟如何，還有待研究證實。

同時使用咖啡因與其他物質，對睡眠的影響會更加複雜。例如，咖啡因與酒精併用時，咖啡因對大腦的刺激作用，會被酒精對大腦的抑制作用所干擾，使睡眠問題變得更複雜。因為酒精代謝的速度較快，咖啡因的

代謝速度較慢，當酒精完全被代謝掉之後，大腦的醒覺程度會代償性地提高，再加上未被完全代謝掉之咖啡因的刺激作用，對於睡眠的不利影響就會產生加成的效果[2]。

## 5. 使用吸入劑導致之睡眠問題

吸入劑(特別是揮發劑中的強力膠)跟咖啡因一樣，在法律上並沒有禁止販賣給青少年的條文。因此，吸入劑既容易取得又有成癮性，也就容易被濫用[2]。

吸入劑在分類上屬於幻覺劑，不過對中樞神經也有抑制的功能。Shah等人的個案系列描述[38]指出，青少年吸入汽油揮發的有機氣體後，在戒斷時會產生不同程度的睡眠問題。但是DSM-IV的診斷中，尚未確認吸入劑中毒或戒斷會引起睡眠疾患(表二)，因此青少年使用吸入劑是否會影響睡眠尚待確認。

### (二) 青少年因使用管制物質或處方藥物導致睡眠問題之可能性

#### 1. 吸食大麻導致之睡眠問題

大麻是美國青少年使用最廣泛的非法物質[2]。雖然有人主張使用大麻是正常的行為，甚至有人宣稱使用大麻是無害的[2]，而且在DSM-IV的準則中，並未列出吸食大麻會有中毒和戒斷的症狀(表二)，可是卻有研究[2]證實，吸食大麻中毒後會導致腦部功能損害，如注意力受損、學習語言能力變差、引發精神病症狀等。另需注意的是，不僅急性期有上述反應，甚至有造成永久性傷害的可能性(如改變腦部結構)。尤其是十六歲或十七歲就開始吸食大麻的青少年，很可能會造成某些認知功能永久性的傷害，因此台灣將大麻視為管制物質有其正當性。

Nicholson等人針對八位自願參與之青少年進行的雙盲對照研究[39]發現，使用大麻類物質會改變夜間睡眠的型態、減少入睡時間、增加日間的嗜睡感等。雖然Cohen-Zion等人的對照追蹤研究[24]指出，青少年停用大麻之後，原本受干擾的睡眠結構可以獲得改善，但是Budney等人的研究[40]卻發現，青少年在十六天內歷經使用、停用、再次使用、又再停用的結果，不僅會產生難以

入睡的症狀，還會有怪異的夢境經驗。

## 2. 使用古柯鹼導致之睡眠問題

雖然古柯鹼並不是台灣青少年常使用的物質，但在美國的青少年而言，盛行率卻是居高不下[2]。古柯鹼成癮的青少年，除較常出現睡眠問題外，也常有憂鬱、多疑等心理狀態，或有自殺、攻擊、暴力、偷竊、逃學或輟學的問題行為，並且常會併用大麻和鎮靜安眠藥物等物質[2]。前述這些問題不僅有高度相關，甚至還有互為因果的關係。所以，青少年因為使用古柯鹼的成癮性高且影響程度大，導致睡眠問題的可能性就很高，值得密切注意。

古柯鹼屬於中樞神經刺激劑，青少年使用古柯鹼後容易有睡眠問題和日間疲倦的問題，而且這些症狀會隨著使用頻率的增加而變得更嚴重。Johanson等人觀察停用、再次使用、又再次停用古柯鹼的研究[41]指出，使用古柯鹼對睡眠的影響包括：延長入睡時間、降低睡眠效率、增加進入快速動眼期的時間、減少快速動眼期的比例等。剛停用古柯鹼時，常有「日間嗜睡」和「減少進入快速動眼期時間」的現象。Gromov[2]更強調，古柯鹼對睡眠結構的影響，可能不是暫時性的，有可能會導致睡眠的永久性變化。

## 3. 使用安非他命或安非他命類物質導致之睡眠問題

近年來，愈來愈多人注意到青少年有注意力不足過動的精神疾患(Attention deficit hyperactive disorder, ADHD)。由於methylphenidate (MPH)屬於安非他命類的藥物，可以治療注意力不足過動疾患，所以有許多青少年是經由醫師處方而使用MPH，以致於使用安非他命類物質，不僅是使用非法物質的問題，而且是使用管制藥品的問題。至於其他安非他命衍生物(如搖頭丸)，因為多被歸類為「俱樂部用藥」，故在本段不予討論。

有研究[2]指出，十二到十七歲青少年使用安非他命類物質(不論醫療用途或非醫療用途)的比率，比十八歲以上青少年為高；進一步分析發現，這些青少年使用的安

非他命類物質中，包括了自己的處方藥和從同儕處得到的處方藥。加拿大的研究[42]更指出，有23%的青少年自陳因非醫療用途而使用過MPH或安非他命；在持有MPH處方箋的青少年中，有44%的人曾在非醫療用途下使用過。由此可見，MPH被青少年不當使用的嚴重程度。

安非他命類物質屬於中樞神經刺激劑，會使大腦產生過度醒覺的效果。儘管青少年經由醫療用途或非醫療用途而使用安非他命類物質的比率很高，但是探討這類物質對睡眠影響的研究卻不多。有研究[43]指出，使用安非他命會增加第二期的睡眠時間、減少深度睡眠(第三期和第四期睡眠)和快速動眼期的睡眠時間；安非他命戒斷時，會導致代償性的反應，如增加快速動眼期的睡眠時間、延長深度睡眠中第三期睡眠的時間。DSM-IV的診斷準則中則指出，安非他命中毒和戒斷都會導致睡眠疾患(表二)。

## 4. 使用鎮靜安眠藥物導致之睡眠問題

鎮靜安眠藥物不止一種，為了討論方便，此處提到的鎮靜安眠藥物是指苯二氮吩類(benzodiazepine)的藥物。相對於其他管制物質而言，近年來青少年使用鎮靜安眠藥物的比率有下降的趨勢。不過，在使用鴉片類藥物和古柯鹼的青少年中，併用鎮靜安眠藥物的比率不算低[2]。如果這些青少年又併用酒精，就可能讓鎮靜安眠藥物的效果加成，產生抑制呼吸或有致死的危險。

鎮靜安眠藥物屬於中樞神經抑制劑，會降低中樞神經的醒覺程度，所以可用來治療青少年「入睡困難」和「睡眠維持困難」的問題，也可以縮短進入快速動眼期的時間、減少睡眠驚恐。但是，這些作用對於解決睡眠問題而言，並非只有好處而沒有壞處。鎮靜安眠類的藥物雖可抑制快速動眼期和深度睡眠中的第四期睡眠，但可能會影響到青少年的睡眠效率。雖然DSM-IV中有描述鎮靜安眠藥物戒斷的診斷(表二)，但是針對青少年習慣以鎮靜安眠藥物來改善睡眠問題者，突然停用之後對睡眠的影響，則還沒有足夠的文獻可供參考。



## 5. 使用止痛藥物導致之睡眠問題

青少年使用非醫療處方之止痛藥物的比例愈來愈高[2]。Wu等人的研究[44]指出，十二歲到十七歲的青少年中，有人在開始使用大麻或吸入劑之前，有48%已經以非醫療目的使用過止痛藥物。由此可知，止痛藥物也是青少年普遍使用的物質之一。

有些止痛藥或感冒藥水，因含有鴉片類成分而會同時減少「快速動眼期」和「非快速動眼期」的睡眠時間，當然也就會縮短總睡眠的時數。另外，鴉片類物質也會干擾「入睡期間」和導致「睡眠維持困難」，所以長期使用含鴉片類物質的止痛藥或感冒藥水，會使中樞呼吸受到抑制而影響睡眠。當一個人處於鴉片類物質戒斷期間，也會導致睡眠疾患(表二)。至於止痛藥的成分中，除了咖啡因和鴉片類成分之外的其他物質，對於青少年的睡眠是否有影響，則尚未累積足夠的文獻可供討論。

## 6. 使用俱樂部用藥導致之睡眠問題

「俱樂部用藥(club drugs)」這個名稱，是由美國國家藥物濫用研究院(National Institute on Drug Abuse, NIDA)在2005年引入。此處的藥物並非指特定或某種類的物質，而是泛指人們在俱樂部、派對或聚會中，為了維持體力和醒覺程度而使用的藥物，包括甲基安非他命(methamphetamine、冰糖)、搖頭丸(3,4-methylenedioxymethamphetamine、MDMA、Ecstasy、狂喜)、液體搖頭丸(gamma-Hydroxybutyric acid、GHB)、FM2 (flunitrazepam、十字架)、K他命(ketamine、愷他命)、搖頭丸(Lysergic acid diethylamide、LSD)等成分。由於俱樂部用藥的成分很複雜，可能同時含有中樞神經刺激劑、中樞神經抑制劑、幻覺劑等成分，因此要討論俱樂部用藥對睡眠的影響，並不是一件容易的事。

美國的調查[20]顯示，使用過MDMA的青少年高達4.1%，台灣就學青少年中使用搖頭丸或K他命的終生盛行率則約在2%以下[45]，而這些青少年與經常併用多種物質、達物質依賴的程度、發生犯罪行為、出現高

風險性行為、罹患性病等有關，可見俱樂部用藥的普遍性及嚴重程度。

青少年使用俱樂部用藥的情形雖然普遍，但是探討其對睡眠影響的文獻卻不多。McGregor等人[46]觀察21位住院病人，以探討甲基安非他命戒斷對成人睡眠的影響。結果發現，甲基安非他命依賴的個案中，在急性戒斷期會增加總睡眠時數；在亞急性戒斷期則有「入睡時間延長」和「夜間醒來次數增加」的現象；在戒斷期間則不會出現睡眠問題，但並不表示停用甲基安非他命後可以改善睡眠問題。在使用MDMA者的對照研究[47,48]中發現，MDMA會促使腦部快速釋放大量血清素，而造成「神經元的傷害」和「血清素的耗竭」，進一步導致青少年長期的、廣泛的「神經系統後遺症」，包括多疑、憂鬱、焦慮、意識混亂、記憶受損、衝動控制不良，以及睡眠問題。如果青少年只為了娛樂緣故而暫時使用MDMA，也可能會出現「無法入睡」和「睡眠中磨牙」等睡眠問題。台灣探討青少年使用俱樂部用藥的研究不少，卻無專文探討使用俱樂部用藥對睡眠的影響。

### (三) 小結

酒精、菸、咖啡因是青少年較常使用的物質，對睡眠有不同程度的影響，此外，大麻、古柯鹼、安非他命類物質、鎮靜安眠藥物、止痛藥物、俱樂部用藥等，也會對青少年的睡眠產生影響(表一)。從本節的討論中，發現台灣青少年使用物質導致睡眠問題的文獻相當缺乏，這對於瞭解本土青少年健康議題是一大遺憾。此外，探討青少年使用物質引起睡眠問題的文獻中，雖然有時序相關的結果，不過若能深入討論其他變項的中介、調節等作用，將更能釐清物質使用造成睡眠問題的詳細機轉，對於提供實務者作為擬定介入策略的參考，也會更有價值。

## 討論與建議

從文獻回顧的結果看來，青少年的睡眠問題，包括睡眠時數不足、入睡困難、睡眠持續困難、不規律的睡眠周期、白天疲倦、



整體睡眠問題等，會引發他們使用各種物質的行為；反之，青少年因為使用各種物質，包括酒精、菸、咖啡、吸入劑、大麻、古柯鹼、安非他命、鎮靜安眠藥、止痛藥、俱樂部用藥等，也會造成睡眠上的各種問題。因此，青少年的「睡眠問題」和「物質使用」之間，不僅彼此相關而且可能存在著互為因果的關係。不過，本文所舉證的文獻中，存在著文獻數量不多、否證文獻並未完全發表、某些研究個案數少、研究變項定義異質性高、和干擾因素未完全控制等限制。也就是說，還需要更多的資料，來證明兩者之間是否為同一生理或病理現象在不同期間的表現；並需要有更適當的研究方法，來控制兩者之間的干擾因素，如憂鬱、焦慮、注意力不足、過動、品行疾患等，使因果推論更為嚴謹。

相較於歐美或亞洲其他國家，台灣的研究在深度及廣度上雖不遑多讓，然針對青少年「睡眠問題」和「物質使用」的議題，台灣學者雖然注意到兩者之間可能有相關性存在，但已有的研究多將前述兩個議題分開探討，尚未有證實兩者因果關係的文章發表。因此，建議國內關注青少年健康議題的研究者，可以發展長期性的追蹤研究，藉以強化能釐清前述因果關係的實證資料。由於青少年面臨的諸多問題與社會脈絡息息相關[7]，所以探討青少年的「睡眠問題」和「物質使用」時，必須考慮到社會、文化及環境的影響。換句話說，在解讀或推論本文提及的相關文獻時，不同國家或區域在社會文化上的差異，必須納入考量外，未來規劃本土性的研究時，尤需從社會文化的觀點做深入性的分析。

本文在整理青少年「睡眠問題」導致「物質使用」之相關文獻時，發現多以主觀測量和調查資料來評估睡眠問題，至於客觀性的測量如多項式睡眠生理檢查(polysomnography, 簡稱PSG, 包括腦波、眼電圖、心電圖等，測量指標則包括睡眠狀態、呼吸狀態、氣體交換、口鼻氣流、打鼾、心律、肌肉活動、腿部神經抽動等)、多次入眠測試(Multiple Sleep Latency Test,

簡稱MSLT)、清醒持續測試(Maintenance of Wakefulness Test, 簡稱MWT)[7]等的相關文獻比較少。因此，就睡眠問題導致物質使用的機轉而言，從心理行為層次去探討的結果較為明確，從生理層次去探討的結果則不夠清楚。相反地，在整理青少年「物質使用」導致「睡眠問題」的相關文獻時，發現特定物質之使用對睡眠的影響，不僅有生理、藥理、臨床檢查等客觀性的數據，還包括了心理狀態或行為模式的描述，故因果關係比較明確。但是，青少年併用多種物質的情形，不僅增加物質使用行為的複雜性，也擴大其對睡眠造成的影響。相對於成人，目前以青少年為主體的相關研究尚不足夠。未來探討青少年睡眠問題與物質使用之關係時，建議從生理、心理、行為、社會等多層次做整合性的分析，以進一步釐清兩者間的相互關係及作用機轉。

此外，目前相關研究所採用之統計方法，並沒有深入探討可能的中介變項或調節變項，對於深入瞭解睡眠問題與物質使用的關係，確有不足之憾。對行為科學之研究者及實務工作者而言，在探討健康教育和健康行為之相關議題時，務必釐清諸多變項之間的關係，尤其是中介變項和調節變項的交互作用，才能為預防計畫找到適當的介入策略[49]。

青少年的高風險行為如物質使用、無照駕車、不安全性行為等，因為相互之間有密切的關聯性，不宜分開探討而須做整體性的考量[50,51]。為了促進青少年的身心健康，不論是實證研究或實務推廣，均應針對不同議題(如睡眠問題、物質使用、霸凌行為等)、不同層次(如個人、人際、社會等)、不同場域(如社區、學校、家庭等)、及不同模式(如社會行銷、社區營造、健康教育等)等，做多面向的考量和規劃[52]。本文以青少年的「睡眠問題」和「物質使用」為例，藉由相關文獻的整理和歸納，證實兩者之間確實相關且可能互為因果。對於政策制訂者及介入規劃者來說，不能再沿用傳統上「就事論事」或「各個擊破」的觀點去思維，相反地，需要從多元及廣泛的觀點，整合相關

研究已累積的成就，將實證結果轉譯成具體的政策和計畫。

### 參考文獻

- King RA. Adolescence. In: Lewis M ed. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 332-42.
- Gromov I, Gromov D. Sleep and substance abuse in adolescents. In: Ivanenko A ed. *Sleep and Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*. New York: Informa Healthcare, 2008;351-63.
- Chong MY, Chan KW, Cheng AT. Substance use disorders among adolescents in Taiwan: prevalence, sociodemographic correlates and psychiatric comorbidity. *Psychol Med* 1999;**29**:1387-96.
- Armstrong TD, Costello EJ. Community studies on adolescent substance use, abuse, or dependence and psychiatric comorbidity. *J Consult Clin Psychol* 2002;**70**:1224-39.
- Luntamo T, Sourander A, Rihko M, et al. Psychosocial determinants of headache, abdominal pain, and sleep problems in a community sample of Finnish adolescents. *Eur Child Adolesc psychiatry* 2012;**21**:301-13.
- Chen K, Chen C, Fagot-Campagna A, Narayan K. Tobacco, betel quid, alcohol, and illicit drug use among 13- to 35-year-olds in I-Lan, rural Taiwan: prevalence and risk factors. *Am J Public Health* 2001;**91**:1130-4.
- 林立寧、張妍怡、何曉旭、李蘭：青少年之睡眠問題。台灣醫學 2012；**16**：72-83。  
Lin LN, Chang YY, Ho HH, Yen LL. Sleep problems in adolescents. *Formosan J Med* 2012;**16**:72-83. [In Chinese: English abstract]
- American Psychiatric Association. *Diagnostic Criteria from DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 陳娟瑜、陳為堅：物質濫用。王榮德、楊銘欽、鄭守夏、周碧瑟、李蘭、詹長權主編：公共衛生學(中冊)。修訂四版。台北：財團法人陳拱北預防醫學基金會，2008；333-56。  
Chen CY, Chen WJ. Substance abuse. In: Wang JD, Yang MC, Cheng SH, Chou P, Yen LL, Chan CC eds. *Public Health Vol. II*. 4th ed. Taipei: Dr. K. P. Chen Foundation for Preventive Medicine, 2008; 333-56. [In Chinese]
- Stevens SJ, Murphy BS. Ethnic and gender differences in drug use and sleep disorders among adolescent drug users. In: *Proceedings of Center for Substance Abuse Treatment Adolescent Treatment Models Grantee Meeting*. Washington, DC: Center for Substance Abuse Treatment, 2000.
- Pasch KE, Laska MN, Lytle LA, Moe SG. Adolescent sleep, risk behaviors, and depressive symptoms: are they linked? *Am J Health Behav* 2010;**34**:237-48.
- Haynes PL, Bootzin RR, Smith L, Cousins J, Cameron M, Stevens S. Sleep and aggression in substance-abusing adolescents: results from an integrative behavioral sleep-treatment pilot program. *Sleep* 2006;**29**:512-20.
- Schrand JR. Is sleep apnea a predisposing factor for tobacco use? *Med Hypotheses* 1996;**47**:443-8.
- Jean-Louis G, von Gizycki H, Zizi F, Nunes J. Mood states and sleepiness in college students: influences of age, sex, habitual sleep, and substance use. *Percept Mot Skills* 1998;**87**:507-12.
- Bootzin RR, Stevens SJ. Adolescents, substance abuse, and the treatment of insomnia and daytime sleepiness. *Clin Psychol Rev* 2005;**25**:629-44.
- Tynjälä J, Kannas L, Levalahti E. Perceived tiredness among adolescents and its association with sleep habits and use of psychoactive substances. *J Sleep Res* 1997;**6**:189-98.
- Roane BM, Taylor DJ. Adolescent insomnia as a risk factor for early adult depression and substance abuse. *Sleep* 2008;**31**:1351-6.
- Wong MM, Brower KJ, Fitzgerald HE, Zucker RA. Sleep problems in early childhood and early onset of alcohol and other drug use in adolescence. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;**28**:578-87.
- Wong MM, Brower KJ, Nigg JT, Zucker RA. Childhood sleep problems, response inhibition, and alcohol and drug outcomes in adolescence and young adulthood. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;**34**:1033-44.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. *Monitoring the Future: National Results on Adolescent Drug Use. Overview of Key Findings*, 2006. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse, 2007.
- Hingson RW, Heeren T, Winter MR. Age at drinking onset and alcohol dependence: age at onset, duration, and severity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;**160**:739-46.
- Saarenpaa-Heikkila O, Laippala P, Koivikko M. Subjective daytime sleepiness and its predictors in Finnish adolescents in an interview study. *Acta Paediatr* 2001;**90**:552-7.

23. Brower KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health* 2001;**25**:110-25.
24. Cohen-Zion M, Drummond SP, Padula CB, et al. Sleep architecture in adolescent marijuana and alcohol users during acute and extended abstinence. *Addict Behav* 2009;**34**:976-9.
25. Kenney SR, LaBrie JW, Hummer JF, Pham AT. Global sleep quality as a moderator of alcohol consumption and consequences in college students. *Addict Behav* 2012;**37**:507-12.
26. Yang MS, Yang MJ, Liu YH, Ko YC. Prevalence and related risk factors of licit and illicit substances use by adolescent students in southern Taiwan. *Public Health* 1998;**112**:347-52.
27. Holmen TL, Barrett-Connor E, Holmen J, Bjerner L. Health problems in teenage daily smokers versus nonsmokers, Norway, 1995-1997: the Nord-Trøndelag Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;**151**:148-55.
28. Phillips C, Meltzer LJ, Mindell JA. Epidemiology of insomnia. In: Ivanenko A ed. *Sleep and Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*. New York: Informa Healthcare, 2008; 235-46.
29. Mak KK, Ho SY, Thomas GN, et al. Smoking and sleep disorders in Chinese adolescents. *Sleep Med* 2010;**11**:268-73.
30. Patten CA, Choi WS, Gillin JC, Pierce JP. Depressive symptoms and cigarette smoking predict development and persistence of sleep problems in US adolescents. *Pediatrics* 2000;**106**:e23.
31. 劉美媛、周碧瑟：台灣地區在校青少年嚼檳榔的流行病學研究。中華衛誌 2000；**19**：42-9。  
Liou MY, Chou P. Epidemiology of betel nut chewing among adolescent students in Taiwan. *Chinese J Public Health* 2000;**19**:42-9. [In Chinese: English abstract]
32. Yang MS, Su IH, Wen JK, Ko YC. Prevalence and related risk factors of betel quid chewing by adolescent students in southern Taiwan. *J Oral Pathol Med* 1996;**25**:69-71.
33. Crouch BI, Caravati EM, Booth J. Trends in child and teen nonprescription drug abuse reported to a regional poison control center. *Am J Health Syst Pharm* 2004;**61**:1252-7.
34. Orbeta RL, Overpeck MD, Ramcharan D, Kogan MD, Ledsy R. High caffeine intake in adolescents: associations with difficulty sleeping and feeling tired in the morning. *J Adolesc Health* 2006;**38**:451-3.
35. Pollak CP, Bright D. Caffeine consumption and weekly sleep patterns in US seventh-, eighth-, and ninth-graders. *Pediatrics* 2003;**111**:42-6.
36. Karacan I, Thornby JI, Anch M, Booth GH, Williams RL, Salis PJ. Dose-related sleep disturbances induced by coffee and caffeine. *Clin Pharmacol Ther* 1976;**20**:682-9.
37. Anderson BL, Juliano LM. Behavior, sleep, and problematic caffeine consumption in a college-aged sample. *J Caffeine Res* 2012;**2**:38-44.
38. Shah R, Vankar GK, Upadhyaya HP. Phenomenology of gasoline intoxication and withdrawal symptoms among adolescents in India: a case series. *Am J Addict* 1999;**8**:254-7.
39. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol* 2004;**24**:305-13.
40. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Novy PL. Marijuana abstinence effects in marijuana smokers maintained in their home environment. *Arch Gen Psychiatry* 2001;**58**:917-24.
41. Johanson CE, Roehrs T, Schuh K, Warbasse L. The effects of cocaine on mood and sleep in cocaine-dependent males. *Exp Clin Psychopharmacol* 1999;**7**:338-46.
42. Williams RJ, Goodale LA, Shay Fiddler MA, Gloster SP, Chang SY. Methylphenidate and dextroamphetamine abuse in substance abusing adolescents. *Am J Addict* 2004;**13**:381-9.
43. Valverde C, Pastrana LS, Ruiz JA, et al. Neuroendocrine and electroencephalographic sleep changes due to acute amphetamine ingestion in human beings. *Neuroendocrinology* 1976;**22**:57-71.
44. Wu LT, Pilowsky DJ, Schlenger WE. High prevalence of substance use disorders among adolescents who use marijuana and inhalants. *Drug Alcohol Depend* 2005;**78**:23-32.
45. Chen WJ, Fu TC, Ting TT, et al. Use of ecstasy and other psychoactive substances among school-attending adolescents in Taiwan: national surveys 2004-2006. *BMC Public Health* 2009;**9**:27.
46. McGregor C, Srisurapanont M, Jittiwutikarn J, Laobhripatr S, Wongtan T, White JM. The nature, time course and severity of methamphetamine withdrawal. *Addiction* 2005;**100**:1320-9.
47. Parrott AC, Sisk E, Turner JJ. Psychobiological problems in heavy 'ecstasy' (MDMA) polydrug users. *Drug Alcohol Depend* 2000;**60**:105-10.
48. de Win MM, Reneman L, Jager G, et al. A prospective cohort study on sustained effects of low-dose ecstasy use on the brain in new ecstasy users. *Neuropsychopharmacology* 2007;**32**:458-70.



49. Glanz K, Rimer BK. Perspectives on using theory: past, present, and future. In: Glanz K, Rimer BK, Viswanath K eds. *Health Behavior and Health Education: Theory, Research, and Practice*. 4th ed. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 2008; 509-17.
50. Jessor R. Risk behavior in adolescence: a psychosocial framework for understanding and action. *J Adolesc Health* 1991;**12**:597-605.
51. Igra V, Irwin CJ. Theories of adolescent risk-taking behavior. In: DiClemente R, Hansen W, Ponton L eds. *Handbook of Adolescent Health Risk Behavior*. New York: Plenum, 1996; 35-51.
52. Glanz K, Rimer BK, Viswanath K. The scope of health behavior and health education. In: Glanz K, Rimer BK, Viswanath K eds. *Health Behavior and Health Education: Theory, Research, and Practice*. 4th ed. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 2008; 3-22.

## The relationship between sleep problems and substance use in adolescents

LINEN LIN<sup>1,2</sup>, LEE-LAN YEN<sup>1,3,\*</sup>

Sleep problems and substance use are the most prevalent mental health issues in adolescents. Moreover, individuals with these two problems may also be susceptible to other psychiatric disorders. A lack of systematic understanding of the relationship between sleep problems and substance use hinders our ability to promote health in adolescents. Sleep problems, such as inadequate total sleep time, difficulty in falling sleep and in maintaining sleep, irregular sleep patterns, and excessive daytime fatigue, may subsequently contribute to substance use in adolescents. Conversely, the use of substances, such as alcohol, tobacco, coffee or caffeine, marijuana, cocaine, amphetamines, sedatives or hypnotics, opioid containing prescriptions, and club drugs, affects sleep in adolescents. The effects of betel nut chewing and administration of inhalants on sleep are undermined. This review suggests a bidirectional relationship between sleep problems and substance use. The paucity of causal studies in Taiwan and the lack of biological evidence for sleep problems leading to substance use should prompt further research among native adolescents from multidimensional perspectives in order to determine practical policies to address both problems. (*Taiwan J Public Health*. 2012;**31**(5):412-424)

**Key Words:** *adolescent, sleep problem, substance use*

---

<sup>1</sup> Institute of Health Policy and Management, College of Public Health, National Taiwan University, No. 17, Xu-Zhou Rd., Zhongzheng Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

<sup>2</sup> Department of Psychiatry, En Chu Kong Hospital, New Taipei City, Taiwan, R.O.C.

<sup>3</sup> Institute of Population Health Sciences, National Health Research Institutes, Miaoli, Taiwan, R.O.C.

\* Correspondence author. E-mail: leelan@ntu.edu.tw

Received: Mar 22, 2012 Accepted: Aug 29, 2012