



戒菸後體重增加的議題

謝昌成^{1,2} 蕭雅尤¹



前言

吸菸增加多種疾病的風險，包含癌症、心臟病、第二型糖尿病、慢性阻塞性肺病等。戒菸有益健康，但戒菸後的體重增加問題，著實困擾戒菸民眾與醫療人員。

吸菸與新陳代謝的關係

加拿大的流行病學調查(1989年至2009年)發現，18歲以上的族群中，吸菸與肥胖的盛行率呈負相關。Hankey與Leslie (2012)發現身體質量指數(body mass index, BMI)與吸菸情形呈現負向的劑量-反應相關(inverse dose-response relationship)。

Clair等人(2011)的橫斷性研究(共6,123位白種人)發現，吸菸量與中心脂肪量呈正相關。Lee等人(2012)，(共4,656南韓人)以電腦斷層評估身體脂肪比例的橫

斷式研究指出，持續吸菸或曾吸菸者的內臟脂肪比例高於不吸菸者，且吸菸量越高(每天超過20支)、菸齡較久、戒菸時間較短者，內臟脂肪比例越高，戒菸者的內臟脂肪量在戒菸後2年內最高，但戒菸20年後的內臟脂肪量與不吸菸者無差異。Hitachi health study (2011年，共5,697位日本男性)指出，曾吸菸者的內臟脂肪量、血中三酸甘油酯、血糖與代謝症候群的情形皆高於不吸菸者。吸菸的頻率與數量與腰臀比有正相關性。許多研究皆指出，內臟脂肪比例偏高與胰島素抗性有關。

脂締素(adiponectin)可調節胰島素敏感性並具抗發炎效果，與血糖及脂肪酸代謝有關，其濃度與新陳代謝風險呈反向關係，研究發現，吸菸者的脂締素濃度低於不吸菸者。Inoue等人(2011)的研究發現，脂締素濃度降低與戒菸後體重增加有關。尼古丁可能藉由神經內分泌系統影響 β 細胞功能，導致胰島素抵抗與第二型糖尿病。Kowall等人(2010)追蹤7年的世代研究發現，不論是主動或被動吸菸，皆與日後第二型糖尿病的發生率有關(勝算比Odds ratio分別為2.8與2.5)，且以糖尿病前期者尤甚(勝算比分別為7.8與4.4)。戒

1 大林慈濟醫院家庭醫學部家庭醫學科 主治醫師

2 慈濟大學 醫學系

關鍵詞：smoking cessation, nicotine, post-cessation weight gain

通訊作者：謝昌成



菸可能有助於改善吸菸對血糖的相關影響。Voulgari等人(2011)為期一年的研究發現，新診斷糖尿病的吸菸者，在戒菸後可改善微蛋白尿、血壓、血脂肪與胰島素阻抗性，並減少周邊血管疾病與神經病變的發生。

吸菸相關的體重減輕

吸菸相關的體重減輕是多因子造成的，但尼古丁的影響是主因。尼古丁屬於交感神經刺激物質，作用於尼古丁膽鹼受器(nicotinic cholinergic receptor)，藉由活化中樞神經的神經內分泌系統，如多巴胺(dopamine)、正腎上腺素(norepinephrine)、血清素(serotonin)、 γ -胺基丁酸(γ -aminobutyric acid)等，增加基礎代謝率與能量消耗。尼古丁造成的新陳代謝率增加可達每天10%(約為每天200大卡)。尼古丁也會增加兒茶酚胺(catecholamines)釋出，加強棕色脂肪UCP1與UCP3表現並增加熱量消耗。脂肪組織會釋出瘦素(leptin)，作用於下視丘來抑制食慾並增加新陳代謝，而尼古丁可能加強瘦素的效果。吸菸導致體重減輕的機轉，如圖一。

戒菸後體重增加

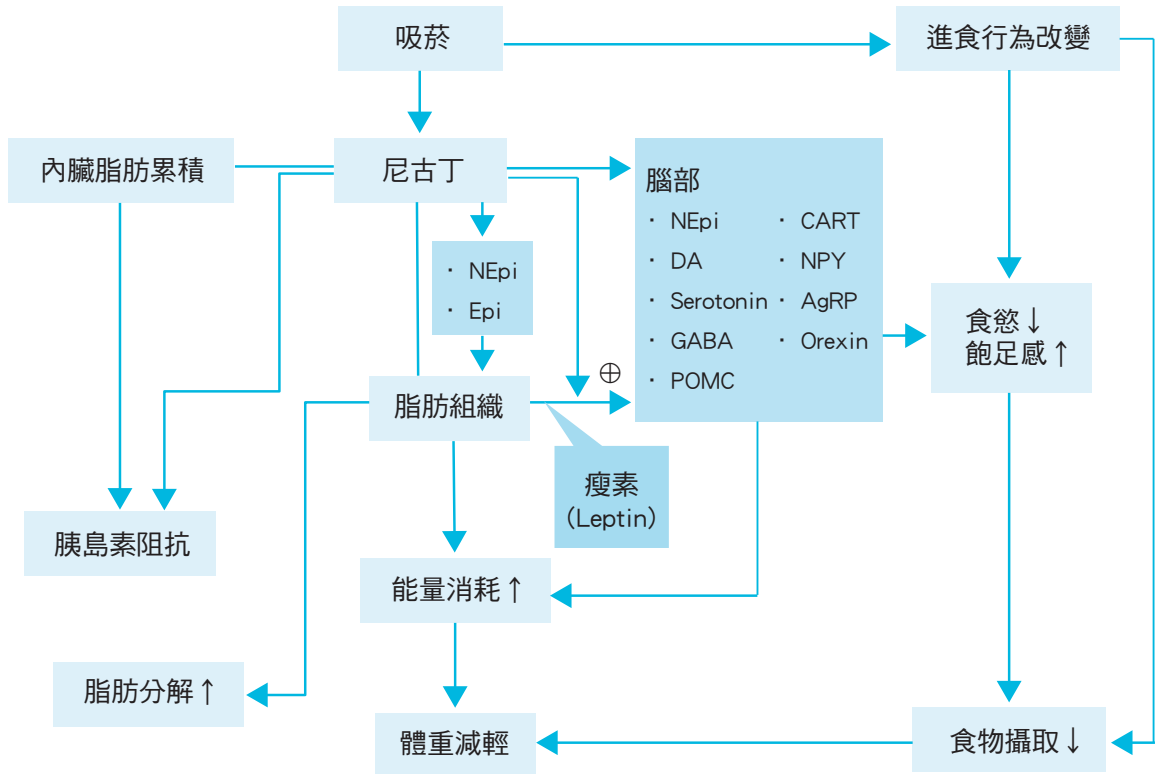
戒菸後體重增加(post-cessation weight gain, PCWG)是吸菸者拒絕開始戒菸或戒菸失敗的重要原因之一，特別

是女性。Aveyard等人(2012)指出，將近80%至90%的戒菸者遭遇PCWG的困擾。Cooper等人(2016)指出，PCWG使得將近一半的女性與四分之一的男性對戒菸卻步。Pisinger與Jorgensen(2007)發現有52%女性與32%男性，因為PCWG而再次開始吸菸。

Tian等人(2015)分析35個以族群為基礎(population-based)的世代研究(共63,403位戒菸者與388,432位吸菸者)指出，戒菸與體重增加有顯著相關，戒菸5年內平均體重增加4.10公斤，BMI平均增加1.14公斤/公尺²。Aubin等人(2012)分析62個隨機控制研究發現，若未使用戒菸輔助藥物，戒菸後一個月內體重平均增加1.1公斤，三個月內2.85公斤，1年內可達4.7公斤，幾乎集中在前3個月，但個別差異性大(16%戒菸者體重減輕，13%戒菸者體重增加10公斤以上)。Lycett等人(2011)的世代研究發現，戒菸8年的PCWG共8.79公斤，其中肥胖吸菸者的PCWG最多，且多發生在戒菸前6個月，只有將近25%的戒菸者能維持健康體重。Travier等人(2012)追蹤5年的世代研究發現，戒菸者體重增加的幅度是持續吸菸者的2倍(男性分別為0.84公斤/年與0.41公斤/年；女性分別為0.85公斤/年與0.36公斤/年)。Robertson等人(2014)追蹤17年的世代研究發現，PCWG的幅度可能隨時間增加而趨緩，戒菸17年後，戒菸者增加的BMI甚至與不吸菸者相似(分別為3.6公斤/公尺² 3.4公斤/公尺²)。



圖一 吸菸導致體重減輕的機轉



註：
 AgRP, Agouti-related peptide
 CART, cocaine amphetamine-regulated transcript
 DA, dopamine
 Epi, epinephrine
 GABA, γ-aminobutyric acid
 NEpi, norepinephrine
 NPY, neuropeptide Y
 POMC, proopiomelanocortin

資料來源：參考資料6

Levine等人(2013)有關戒菸專線的研
 究(共519人)發現，30.6%的諮詢者體重
 過重，34.8%肥胖，其中肥胖者以女性居
 多，不僅更擔心也較無自信克服PCWG。
 Hankey與Leslie(2012)發現，即使是5公斤
 的體重增加，對戒菸也可能產生負面影
 響。

戒菸後體重增加的危險因子

Locatelli等人(2014)分析750位受試
 者於戒菸一年後體重的變化，發現戒菸
 越久、菸量較多(超過25支/天)、女性，
 PCWG最多。Komiyama等人(2013)分析
 186位使用戒菸輔助藥物的戒菸者，發現
 戒菸3個月內的BMI有顯著增加(從23.5±3.6
 公斤/公尺²至23.9±3.8公斤/公尺²)，與
 BMI增加的相關因子包括三酸甘油酯、
 高密度脂蛋白膽固醇、每天吸菸量與



Fagerström尼古丁依賴程度(Fagerström Test for Nicotine Dependence score, FTND score)，其中FTND分數是最強的相關因子(特別是FTND \geq 8分)。Prod, hom等人(2013)的研究指出，靜態生活型態、尼古丁成癮度高與較年長者，PCWG較明顯。低社經地位與PCWG有相關性，可能與高熱量飲食習慣與低運動量有關。Aveyard等人(2012)指出，有PCWG的過去史可能是PCWG的預測因子。

戒菸後體重增加的機轉

戒菸會引發腦部替代強化(substitutable reinforce)的代償行為，不僅會增加攝取高脂肪與高醣類食物來取代尼古丁對腦部的回饋作用，也會提高回饋閾值，造成需要更多的食物來達到相似的回饋效果，加上尼古丁抑制食慾的效果降低，導致攝取過多熱量。尼古丁相關的新陳代謝率增加，也會在戒菸過程中降低。

過去的研究發現，戒菸者每天多攝取熱量227大卡(Stamford等人,1986)。PCWG大多與體脂肪增加有關。Stadler等人(2014)發現，戒菸3個月後，空腹時血清神經勝肽Y(neuropeptide Y)濃度增加，且有高胰島素血症、胰島素抵抗與 β 細胞分泌增加的情形。

Biedermann等人(2013)的觀察研究發現，正在戒菸者的腸道微生物菌叢相多樣性(diversity)有顯著改變(Firmicutes與Actinobacteria比率增加，Bacteroidetes與

Proteobacteria比例減少)，這種微生物菌叢比例改變的情形，與胖/瘦體型的人類及老鼠之間的菌叢相差異性，有相似的發現。

整體而言，戒菸過程中新陳代謝率會相對的降低，同時熱量攝取增加，容易造成能量正平衡導致體重增加。

戒菸後體重增加的處理

Aveyard等人(2012)建議，在戒菸過程中應定期監測體重，以便及早介入控制體重，避免造成後續減重的困難。

一、藥物治療

Bupropion可能藉由增加腦部多巴胺(dopamine)與正腎上腺素(noradrenaline)濃度，引發與尼古丁類似的效果，並降低戒菸相關的食物補償效應與負面情緒，產生戒菸與減輕PCWG的效果。Levine等人(2010)的隨機雙盲控制試驗(共349位擔心體重增加的女性)發現，以bupropion合併認知行為治療來緩解對PCWG的焦慮，6個月後的戒菸成功率可達34.0%，但未改善戒菸一年後的PCWG的程度。Schnoll等人(2011)的研究指出，延長尼古丁置換療法的療程有助於減輕PCWG的困擾，但由於尼古丁會增加心跳與心臟負荷，長期使用可能引發血管內皮細胞失調與胰島素抵抗性，對血脂肪也有負面影響，目前亦無證據支持長期使用尼古丁相關藥物來輔助戒菸。Taniguchi等人(2014)



研究指出，varenicline比尼古丁貼片更能減少PCWG，推測可能與其選擇性活化 $\alpha 4 \beta 2$ 尼古丁乙酰膽鹼受器(nicotinic acetylcholine receptor)有關(Harris KK, Zopey M, Friedman TC, 2016)。考科藍(Chocrane)文獻回顧(2012)指出，戒菸輔助藥物在使用期間可改善PCWG，但效果無法維持至停藥一年後，只能延後PCWG的發生，停藥後體重便會回復到未使用戒菸輔助藥物應有的體重。然而，暫時性的減少PCWG困擾，或許有助於增加戒菸動機，避免因過度擔心體重而無法持續戒菸。

注意力缺失/過動疾患(attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)病人有較高的吸菸與肥胖風險，Heffner等人(2013)的研究發現，針對正在接受尼古丁貼片治療的ADHD吸菸者，給予緩釋型methylphenidate治療11週後，平均體重減少1.6%(安慰劑組則增加1.3%)，且飢餓程度也較低。Rimonabant(屬大麻受器拮抗劑cannabinoid receptor antagonist), dexfenfluramine, phenylpropanolamine與naltrexone對PCWG可能有助益，但並無證據支持其長期效果，且相關副作用也需考量。

二、生活型態改變

Vergnaud等人(2012)分析歐洲癌症與營養前瞻性調查(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study，共373,803人，追蹤5年)發現，基

準點(baseline)的蔬果攝取量與戒菸者的體重有反向相關，可能因為攝取的蔬果具高纖低熱量的特性，因而對於PCWG有正向助益。Leslie等人(2012)的研究發現(共83人，為期6個月)，接受包含飲食建議的戒菸介入組，PCWG雖然無改善(平均3.9公斤)，但能使他們多攝取高纖食物，且持續吸菸率較低，可能與持續諮詢有減少PCWG焦慮與鼓勵戒菸的效果有關。Spring(2009)的統合分析指出，同時合併戒菸與體重控制計畫，短期間(6個月內)對戒菸與體重控制有幫助，但長期的效果不顯著。考科藍文獻回顧(2012)也指出，包含熱量控制的個人化體重管理與回饋可能有效，但證據過少。飢餓容易引起吸菸的渴望，過度的節食對於戒菸可能有負面影響。Danielsson等人(1999)的隨機研究指出，極低卡路里飲食在短期間可增加戒菸成功率並改善PCWG，但長期效果未知。對PCWG的焦慮可能與戒菸失敗有關，Perkins等人(2001)研究指出，合併減少PCWG焦慮的認知行為療法與戒菸治療的計畫，一年後戒菸成功率較單獨戒菸治療的效果好，體重增加的情形也較少(平均2.5公斤)，但考科藍文獻回顧(2012)指出，單獨的認知行為療法對體重與戒菸率的長期效果證據不足。

結論

戒菸可改善吸菸引起的危害，但卻



可能有PCWG的困擾，是戒菸失敗的原因之一，然而，醫療人員仍應強調戒菸的好處仍遠大於PCWG的影響。戒菸開始時應提醒PCWG的可能性，同時做好體重管理，特別是PCWG的高危險群，雖然目前證據不甚充足，合併戒菸治療與體重控制計畫，加上持續的衛教支持，仍是值得嘗試的。

參考資料

1. Aubin HJ, Farley A, Lycett D, Lahmek P, Aveyard P: Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ*. 2012;10;345:e4439.
2. Audrain-McGovern J, Benowitz NL: Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:164-8.
3. Aveyard P, Lycett D, Farley A: Managing smoking cessation-related weight gain. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122:494-8.
4. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P: Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD006219. doi: 10.1002/14651858.CD006219.pub3.
5. Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A: Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev*. 2004;5:95-103.
6. Harris KK, Zopey M, Friedman TC: Metabolic effects of smoking cessation. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:299-308.
7. Prod'hom S, Locatelli I, Giraudon K et al: Predictors of weight change in sedentary smokers receiving a standard smoking cessation intervention. *Nicotine Tob Res*. 2013;15:910-6.
8. Robertson L, McGee R, Hancox RJ: Smoking cessation and subsequent weight change. *Nicotine Tob Res*. 2014;16:867-71.
9. Tian J, Venn A, Otahal P, Gall S: The association between quitting smoking and weight gain: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev*. 2015;16:883-901.