



時差與生理調適

黃一珊¹ 鄒孟婷² 黃麗卿²



案例

王先生常赴海外出差，於到達目的地的前幾天，白天常覺得想睡覺而力不從心，晚上則無法入睡或過早醒來，並且出現頭痛、腸胃不適等症狀。好幾次這樣的經驗讓他覺得非常困擾。這次王先生又即將向西飛行前往和本地相差七個小時的地點，身為一位臨床醫師，該如何建議他，解決日夜節奏脫序的現象呢？

生理時鐘

人體內部有許多機轉，舉凡內分泌、代謝、體溫和睡眠，都和外界環境中的太陽二十四小時週期的循環同步調，稱之為晝夜節律（circadian rhythm）。將生理時鐘和外界環境同步化的過程稱為「entrainment」。許多原因會影響到此同步化的過程，其中最重要的就是光照。

哺乳類動物的生理時鐘是由上視神經交叉核（suprachiasmatic nucleus）所

調控。光線由眼睛接收，經視網膜將訊號藉由視神經傳導路徑，傳至上視神經交叉核，上視神經交叉核主要藉由此訊號來調控身體內部的各種活動，也因而生理時鐘的「一天」和日起、日落的「一天」都是二十四小時。上視神經交叉核除了接受光線的訊號外，也接受了來自下視丘和縫際核（raphe nucleus）的訊息；另外，日常活動，包含進食、運動和其他社交，也都會影響此上視神經交叉核，進而影響人體的生理時鐘。

上視神經交叉核藉由投射到腦部各個區塊，影響各種內分泌功能，這也是為何許多內分泌激素的濃度會有晝夜週期的變化。其中和睡眠最相關的，就是松果體（pineal gland）所分泌的褪黑激素（melatonin）。松果體因受到由上視神經交叉核投射的訊號，在夜晚時分泌濃度較高的褪黑激素，一般晚上入睡後其血中濃度為白天的六倍，當有光照的情況下，褪黑激素的濃度則下降。褪黑激素一方面可抑制上視神經交叉核的活性，讓人體內部的機轉處於夜晚的休息狀態；一方面可讓人產生睡意，並維持睡眠。（見圖一）

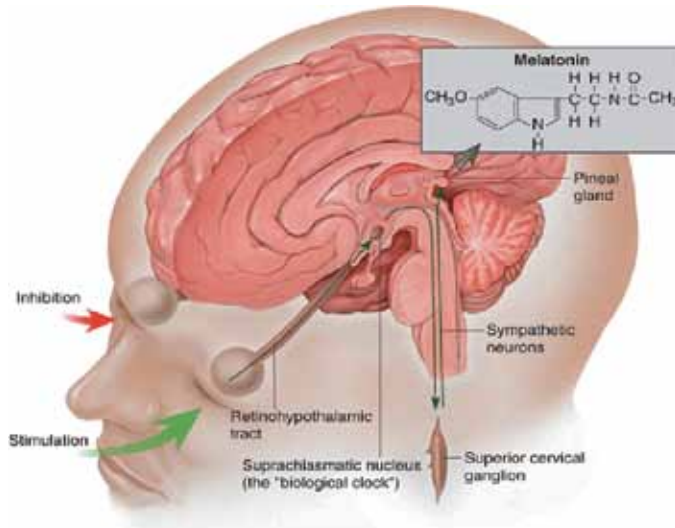
1 馬偕紀念醫院家庭醫學科 住院醫師

2 馬偕紀念醫院家庭醫學科 主治醫師

關鍵字：jet lag syndrome, sleep disorders, circadian rhythm



圖一 上視神經交叉核影響褪黑激素的機制



光線經由視網膜下丘腦路徑（retinohypothalamic tract）傳至上視神經交叉核，再經由交感神經節前纖維傳至頸部的交感神經節，由節後纖維傳回松果體，調控褪黑激素的分泌。

時差的臨床症狀

地球分為24個「時區」（time zone），以位於英國的格林威治天文觀測台為標準，也就是格林威治標準時間（Greenwich mean time, GMT），每往東的一個時區的時間會撥快1小時（加1小時），每往西1個時區的地區則是調慢1小時。時差症候群（jet lag syndrome）是指在短時間內跨越數個時區後，所產生暫時性的睡眠週期障礙；由於外界的時區變化得太過於快速，內在的睡眠及醒覺週期的訊號還停留在之前的環境，使得個體暫時無法適應新環境。

最主要的症狀包含夜間失眠及白天嗜睡等睡眠週期混亂，甚至還會伴隨有情緒不佳、活動力降低、認知功能減退及腸

胃不適等症狀。許多原因會影響症狀的發生及嚴重度，其中最要者為跨越的時區數目及飛行的方向，通常時差發生在向東西飛行5個時區以上的旅客，跨越的時區愈多，症狀愈明顯；往東飛行的旅客通常會比往西飛行來的嚴重，因為人體的生理時鐘通常稍為大於24小時；其次包含航班時段及飛航中的睡眠品質，在飛行旅途中失眠者，會加劇時差症狀；到達當地的活動度也會影響，到達後接受較多光線刺激者時差的恢復會比較快；一些特殊的情況也會加重時差的嚴重度，比如夜間工作者，要前往時區較早的國家，症狀就會比較明顯。

時差的發生率沒有明確的統計數字，但隨著年齡的增加，發生率愈高。一般而言，女性較男性高；另外年紀大於50



歲的旅客較容易發生時差症候群。根據國外報告顯示，在美國每年有3,000萬人在前往跨越5個時區的目的地後，會發生時差的症狀。

臨床診斷以病史詢問為主，並無使用其他評量工具或睡眠評估問卷。

預防與治療

一般可根據量測的核心體溫（core body temperature）的一日週期變化來推測生理時鐘的變化。有研究發現，在沒有任何外力影響的情況下，生理時鐘要自行調節到與當地環境同步，平均所需時間為：向西飛行的旅客每天平均延後92分鐘，而向東飛行者則每天提早57分鐘。原則上就算不治療，人體的內生性時鐘自然地就會調整成當地時間。如停留時間短於三天，一般並不建議調整生理時鐘。治療的目的在於讓生理時鐘撥晚或撥快的速度快一些，治療的策略主要分三方面：行為規劃、調整內生性時鐘及藥物。

一、行為規劃

可建議往東飛行的旅客在出發前幾天，每天提早1小時就寢；往西飛行則是每天延後就寢時間。並且巧妙安排抵達時間，如果可以的話，安排抵達時間是白天，這樣除了不用強迫自己到達目的地要立即入睡外，也可以更快融入當地的活動及接觸陽光。

二、調整內生性時鐘

使用一些方法來加快生理時鐘的微調，使之和外界環境同步化，最主要的方法為照光和褪黑激素的使用。

1. 合適的光線照射

給予大於2,000流明（lux）的光照時，可以抑制甲狀腺刺激荷爾蒙（thyroid stimulatory hormone, TSH）濃度的升高，減輕時差症候群的症狀，也可以刺激松果體及下視丘，加速時差的調整。所以，一天照射五個小時以上的自然光能幫助調整時差。光照的時間點比照光長短、強度來的重要，運用光照的時間變化可將生理週期延長或縮短。一般而言，傍晚照光可將生理時鐘延後；凌晨照光則是調前生理時鐘。所以當旅客搭飛機前往跨越大於5個時區的國家，可建議往東飛行的旅客在到達的後幾天，於（目的地時間的）上午多往戶外活動；往西飛行的旅客則可建議傍晚的時候多接受光線的刺激。另外在到達目的地後，保持日間的活動，抑制住睡意，即使在有時差的狀況下，也盡量在夜間就寢，因睡眠可以減少光線刺激，以利調節生理時鐘。

另有一派學說認為，當跨越8-12個時區數目時，因生理時鐘的黎明及外界的黃昏光線訊號發生認知混淆，如往西飛到時差8個小時的地區，會將「黎明曙光」誤認為「夕陽」，所以主張在到達目的地的前幾天，在清晨（往西）或傍晚（往東）應避免外出，但此說法仍需更多臨床試驗來證實。



2. 使用褪黑激素補充劑

腦內松果體產生的褪黑激素在夜晚到達最高濃度，故褪黑激素在身體扮演的角色就是傳遞「夜間訊號」。褪黑激素不但改變生理週期，還有鎮靜安眠並維持睡眠的效果。目前的研究已證實褪黑激素可改善時差症候群帶來的不適，無論是對於往東，或往西跨越大於5或6個時區的症狀緩解，都有明顯的成效。一般建議往東飛行的旅客在到達後，在目的地時間的夜晚睡前服用3-5毫克（mg）的褪黑激素（通常是美國市售的3毫克），可減低失眠的情況（因相當於撥快生理時鐘）；往西飛行在目的地夜晚是否要服用褪黑激素，目前尚無確切的定論，因為體內還停留在上個時區，內生性褪黑激素早已分泌，故目前建議在到達目的地後，睡前服用低劑量（0.5毫克）的褪黑激素，以預防過早醒來。

褪黑激素的理想劑型目前尚無定論，褪黑激素在血中的半衰期甚短，約為半分鐘至5分鐘之間，主要在肝臟內代謝，而其代謝物則由尿液排出。目前是建議使用市售最常見的3毫克。褪黑激素在市面上有口服、舌下含錠及口腔粘膜噴劑等劑型，舌下含錠和噴劑有比較高的生物可利用性（bioavailability）及較低的肝臟首度代謝效應（first-pass hepatic metabolism）。目前其他藥物和褪黑激素交互作用之相關文獻很少被提出。

褪黑激素在美國是不需醫師處方的食品類，目前國外文獻的臨床試驗報告結果相對安全，最常見的副作用有噁心、頭暈、頭痛和嗜睡，所以服用之後應避免開

車或操作機器；針對懷孕或授乳婦女，目前雖無理想的人體臨床實驗證實對胎兒有相關的害處，但在體外及動物實驗中發現，褪黑激素會迅速通過胎盤，至於確切危害方面目前仍缺乏相關報告，但因安全方面的證據不足，現在仍不建議懷孕或免疫低下者服用；由於憂鬱也會造成褪黑激素分泌的異常，情緒抑鬱症患者也不建議服用；唯目前的研究只針對短期使用（小於3個月），長期使用的副作用及禁忌需待更多研究。

三.藥物

1. 中樞神經興奮

到達目的地後，可建議白天食用含咖啡因的飲品。這對減低白天嗜睡的情形有良好的效果，但副作用是會加劇夜間失眠的症狀。armodafinil是美國食品管理局（food and drug administration, FDA）核准用來治療猝睡症（narcolepsy）的藥物，雖尚未核可用來治療時差，最近一臨床試驗證實，armodafinil對於時差帶來的日間嗜睡，較對照組有明顯的減低，副作用則是頭痛、噁心等。

2. 安眠藥物

當使用其他治療方式，仍無法改善夜間失眠情形，可在到達後的幾天內，睡前服用非Benzodiazepine安眠藥（nonbenzodiazepine hypnotics）如zolpidem或eszopicone等安眠藥物。當生理時鐘和當地時區漸漸同步後，即可停藥，但要注意此類藥物可能會加劇白天嗜睡情形及其他副作用。



四、其他

有一研究發現，白天攝取較多的蛋白質，與夜間食用含澱粉類較多的食物，對減低時差症狀有幫助，唯此研究缺乏理想的對照組，目前尚無定論。

增加活動量也被認為可減輕時差症狀，可以在到達目的地後多在夜晚睡覺以外的時間多行走，少搭電梯，此說法在臨床試驗中目前尚無相關的研究。

結語

根據美國睡眠醫學學院（American Academy of Sleep Medicine），目前治療時差的標準療法是使用褪黑激素，其他的選擇包含照光、有效規劃睡眠、安眠藥或提神藥物等。針對時差症候群的治療，目前仍有許多方面還沒有定論；如褪黑激素的理想劑量、往西飛行的旅客如何使用褪黑激素等，都仍是個未知數；飛行跨越時區介於8到12小時的時差治療，更是眾說紛紜，將生理時鐘往前撥快或是撥慢、光照的時機、是否在到達目的地後避免照光等，都尚無定論，這些未知的領域需要有更進一步的研究。

回到文中一開始的案例，可建議王先生在（往西飛）前往目的地前幾天，規劃每天將睡覺時間往後延2小時；到達後，白天可飲用一些含咖啡因飲品，在傍晚多接受自然光照射，睡前服用低劑量（0.5毫克）褪黑激素以防過早醒來。回來後，則是建議在早上接受光線刺激，睡前服用市售最常見的3毫克褪黑激素，若

仍有失眠問題，可服用一些安眠藥直到時差症狀緩解。

參考資料

1. Bhavneesh S, Steven F: Circadian rhythm sleep disorders: An update. *Sleep and Biological Rhythms* 2009; 7: 113-24.
2. Barrete KE, Barman SM, Boitano S, et al: *Ganong's Review of Medical Physiology*. New York: McGraw-Hill, 2009.
3. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, et al: Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet* 2007; 369: 1117-29.
4. Herxheimer A, Petrie KJ: Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001520.
5. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al.: Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006; 332: 385-93.
6. Kronenberg: *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th ed
7. Bogan R, Tiller J, Yang R, et al: Armodafinil for excessive sleepiness associated with jet lag disorder. In: Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, 23rd. Seattle, Washington: Associated Professional Sleep Societies, June 6-11, 2009.
8. Reynolds NCJ, R M: Using the argonne diet in jet lag prevention: Deployment of troops across nine time zones. *Military Medicine* 2002; 167: 451-3.
9. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al.: Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007; 30: 1445-59.
10. Sack RL: Clinical practice. Jet lag. *N Engl J Med* 2010; 362: 440-7.