

影响酒精使用障碍患者戒断期睡眠障碍相关因素的研究进展

刘旭¹, 陈旭²

¹济宁医学院, 山东 济宁

²山东省精神卫生中心, 山东 济南

收稿日期: 2022年4月12日; 录用日期: 2022年5月9日; 发布日期: 2022年5月16日

摘要

酒精使用障碍是一种常见的物质使用障碍, 其特征性表现为: 对酒精作用的耐受性增加、出现特征性的戒断症状以及对饮酒量和频率的控制力受损。处于酒精使用障碍戒断期还会引起睡眠障碍, 导致多种睡眠相关疾病, 严重影响患者的身心健康和社会功能。本文通过对相关文献的回顾, 综述酒精使用障碍戒断期睡眠障碍的流行病学、发病机制、临床表现、治疗以及相关因素的研究进展。

关键词

酒精使用障碍戒断期, 睡眠障碍

Research Progress on Related Factors of Sleep Disorders in Patients with Alcohol Use Disorders during Withdrawal

Xu Liu¹, Xu Chen²

¹Jining Medical University, Jining Shandong

²Shandong Mental Health Center, Jinan Shandong

Received: Apr. 12th, 2022; accepted: May 9th, 2022; published: May 16th, 2022

Abstract

Alcohol use disorder is a common substance use disorder, which is characterized by increased tolerance to alcohol, characteristic withdrawal symptoms and impaired control over alcohol con-

sumption and frequency. In the withdrawal period of alcohol use disorder, it will also cause sleep disorders, lead to a variety of sleep related diseases, and seriously affect the physical and mental health and social function of patients. Based on the review of relevant literature, this paper summarizes the research progress of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, treatment and related factors of sleep disorder in alcohol use disorder withdrawal period.

Keywords

Alcohol Use Disorder Withdrawal Period, Sleep Disorders

Copyright © 2022 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

酒精使用障碍(Alcohol use disorder)是一种慢性复发性障碍,为最常见的物质使用障碍之一,包括强迫性的酒精寻求和失去控制的酒精摄入,以及在戒断期间出现消极情绪状态和躯体适应不良等。目前酒精使用障碍以及随之而来的酒精戒断期出现的相关性疾病已经成为当今世界严重的医学和社会问题[1]。睡眠是人类维持身心健康所必需的一种普遍存在的复杂行为。神经激活和神经递质释放的复杂模式可以支持睡眠的不同状态以及睡眠和觉醒之间的转换[2]。既往研究发现,参与睡眠-觉醒调节的神经递质和脑系统也受到酒精的影响(例如[3] [4] [5])。而且处于酒精使用障碍戒断期的患者可出现程度不一的各种睡眠障碍及睡眠相关疾病,而睡眠障碍又进一步加重对酒精依赖的成瘾行为,形成恶性循环[6]。近些年来,随着睡眠医学专业的发展及睡眠障碍诊断标准的修订,临床对酒精使用障碍戒断期睡眠障碍流行病学、潜在神经生物学机制、临床特征、治疗方案有了更深入的了解,本文综述上述相关研究进展。

2. 流行病学特征

酒精是全球疾病发生的主要因素之一,长期酗酒者容易受到酒精的直接毒性作用影响,罹患各种继发性疾病以及其他共病精神疾病,以2010~2012年对我国居民饮酒状况调查显示,18岁以上人群中,我国男性饮酒率为53.8%,女性饮酒率为12.2%。在现在饮酒者中,男性和女性的过量饮酒率分别为14.0%和1.1%,每天饮酒率分别为25.7%和10.9%。男性饮酒类型主要为混合酒,女性为啤酒。我国饮酒人群的有害饮酒率为7.1% [7]。受诊断标准以及研究调查方案差异性的影响,目前我国尚缺乏酒精使用障碍以及急性戒断期所致睡眠障碍患病率的系统性研究数据。但目前普遍认为,酒精使用障碍患者中出现的失眠症或睡眠障碍与酒精的过度使用存在一定的相关性。国外有项对2133名酒精依赖(AD)患者的9项研究的回顾显示,存在明显失眠症的平均共病率为56% [8]。加上其他四项研究,共3173名患者,酒精使用障碍共病睡眠障碍的共病率为58.4% [9]。且这种睡眠障碍会持续一段时间,BROWER等人[10]研究了225名进入住院和门诊项目的酒精依赖患者,发现根据问卷调查结果显示,46%的患者存在失眠等睡眠障碍。这部分患者在戒除酒精后半年内,仍有25%的人群存在持续的失眠。

3. 酒精引起睡眠障碍的发病机制

3.1. 酒精对睡眠周期的影响

睡眠周期,又称为睡眠结构,是指个体晚上各种睡眠状态及睡眠阶段的总时间和持续时间。酒精对

睡眠结构的影响包括:总睡眠时间减少,睡眠潜伏期延长,醒觉次数及时间增多,睡眠片段,睡眠效率下降,1期浅睡眠增多,3、4期深睡眠减少,快速眼动期(REM)睡眠时间增加,慢波睡眠增加,睡眠-昼夜觉醒节律异常[11]等睡眠行为及睡眠生理异常改变。有研究表明,长期大量饮酒戒酒后依然会对睡眠结构造成21~27个月的损害,主要表现为睡眠碎片化[12][13]。酗酒者的戒酒(戒断)会导致严重和持久的睡眠障碍。虽然急性戒断伴随着严重的失眠(入睡和保持睡眠困难),但在持续戒酒期间,失眠、睡眠碎片化和睡眠结构的改变会持续数年[14]。Arnedt等[15]对大量饮酒的健康成年人群进行的一项睡眠研究证明,与安慰剂组相比,酒精摄入量大于1 g/kg体重组,在睡眠前半段,总睡眠时间和睡眠效率增加,觉醒次数和时间减少,然而在睡眠的后半段,睡眠总时间和睡眠效率明显下降,觉醒次数和时间增加。

3.2. 酒精对睡眠平衡的破坏

酒精是最常用的“非处方”睡眠辅助剂之一,但酒精的使用不当会破坏睡眠平衡。在健康的非酗酒者中,急性酒精会降低睡眠潜伏期,在前半夜巩固和提高NREM睡眠的质量和数量,但睡眠平衡在后半夜会被打乱。一些实验室已经研究了健康的非酒精性成年男性和女性在睡前单一剂量的酒精影响[16]。最后一致的结论是,不论剂量大小,在睡前饮酒,可减少睡眠开始的潜伏期,巩固睡眠,增加NREM(第三阶段)睡眠,特别是在前半夜。酗酒者在饮酒和戒酒期间出现的大量的睡眠障碍,例如严重失眠、白天过度嗜睡都与酒精的睡眠促进作用有关。酒精的睡眠促进作用可能是通过酒精对睡眠平衡介质的作用而介导的:腺苷(AD)和基底前脑(BF)的促醒胆碱能神经元。酒精通过其对AD的吸收作用,增加了细胞外AD,从而抑制了BF促醒神经元的作用。且研究表明,睡眠平衡的破坏可能是暴饮后睡眠破坏的主要原因,在急性戒断期间观察到的睡眠中断,也是由于睡眠平衡受损造成的[17]。

3.3. 酒精对神经系统的损伤作用

酒精对中枢神经系统的损伤涉及内源性阿片受体、多巴胺神经递质、5-羟色胺受体、 γ -氨基丁酸递质、谷氨酸能递质、单胺氧化酶等。乙醇可兴奋内源性阿片受体、多巴胺神经递质,影响5-羟色胺受体活性, γ -氨基丁酸递质的基因表达,抑制谷氨酸能递质,从而产生大脑功能障碍[18]。且酒精会对GABA能系统产生急性影响,而GABA能系统与睡眠调节有关,也可能与对大脑刺激显著性系统(如多巴胺系统)的影响有关,而酒精依赖产生是通过中脑-皮质-边缘多巴胺系统犒赏奖励机制实现的[19]。在戒断阶段,当AUD患者停止饮酒时,慢波睡眠减少,REM睡眠恢复有限。戒断对睡眠的影响可能与酒精作为GABA受体的正变构调节剂的丧失、多巴胺功能的降低以及应激神经调节剂(包括下视黄醇/食欲素、去甲肾上腺素、促肾上腺皮质激素释放因子和细胞因子)的过度激活有关。长期戒酒的AUD患者会出现持续性睡眠障碍,包括更长的入睡潜伏期、更长的夜间清醒时间、慢波睡眠减少、delta脑电图功率和诱发的delta活动减少,以及REM睡眠增加。在AUD中观察到的谷氨酸能系统失调可能是这些持续性睡眠障碍的基础[20]。

4. 酒精使用障碍患者睡眠表现

酒精使用障碍患者的睡眠障碍主要表现为失眠,即入睡困难、总睡眠时间减少以及睡眠断裂易醒等。失眠可出现在酒精依赖期、酒精戒断急性期、戒酒后早期及延迟期。回顾性研究发现,酒精使用障碍患者在饮酒前就存在失眠,且戒酒期可持续存在[11]。酒精依赖严重程度与睡眠异常相关。酒精使用障碍患者年龄越大,深睡眠越少;其病程越长,睡眠效率越低。酒精使用障碍患者经戒断治疗后,仍可存在总睡眠时间减少、易受睡眠干扰因素(环境和心理因素等)的影响,梦魇及其他焦虑样梦境增多、睡眠潜伏期延长、睡眠效率下降等睡眠结构的异常。大部分失眠出现在戒酒初期。严重酒精中毒还会继发Korsakoff's

综合征、酒精性肝病和脑病等, 这些都可以严重影响睡眠的连续性以及入睡困难[21]。

5. 治疗

酒精使用障碍患者的失眠治疗的目标是改善睡眠和日间功能, 并减少复发。虽然睡眠障碍是酒精使用障碍复发的标志, 但治疗睡眠障碍并不一定能减少饮酒复发[22]。随机对照试验已经证明, 改善酒精使用障碍患者的睡眠状况可能对减少饮酒没有影响甚至增加复饮的概率[23]。因此, 治疗需要针对酒精使用障碍以及失眠及其成因。酒精使用障碍患者失眠特有的治疗方法可以分为教育方法、行为疗法和药物治疗。

5.1. 教育疗法

睡眠卫生是一种常用的治疗失眠的教育方法[24], 主要包括以下 10 条:

- 1) 尽可能使睡眠室舒适和有利。
- 2) 设定并保持固定的就寝和起床时间。
- 3) 不要在白天打盹。
- 4) 建立一个睡前程序, 让自己放松下来, 为睡眠做好准备。
- 5) 在睡前一小时内避免刺激或焦虑的活动, 在睡前 3 小时内避免运动。
- 6) 睡前避免明亮的灯光和电视或电脑屏幕, 因为它们会抑制褪黑激素的分泌。
- 7) 睡前不要饮酒。(对酒精依赖的病人要完全戒酒)。
- 8) 睡前拒绝使用药物和烟草。
- 9) 不要在晚上摄入含有咖啡因的饮料或食物。
- 10) 在睡前限制其他饮料和重餐。

5.2. 行为疗法

行为疗法通常是失眠症的一线治疗方法。首先, 它们比药物治疗更有效、更持久, 因为药物治疗通常会在停药后停止工作[23]。其次, 有药物使用障碍的病人习惯于使用外部化学药物来控制他们的痛苦, 而行为疗法不会强化这种心态。特别是在早期康复期间, 鼓励酒精使用障碍的病人专注于开发非化学替代品来治疗失眠。失眠症的认知行为疗法(CBT-I)包括四个部分: 睡眠卫生、刺激控制、睡眠限制和认知疗法[25]。Currie 等人[26]的研究表明, 经过认知行为治疗的酒精使用障碍患者的睡眠得到了明显的改善。

5.3. 药物治疗

褪黑激素是一种人体内自然产生的激素, 目前的证据表明, 在戒酒的 AUD 患者和戒断期间, 褪黑激素水平会下降和/或延迟。小剂量褪黑素可以提前或推迟睡眠周期的昼夜节律阶段, 在睡眠之前给药时, 失眠情况会有所改善[27], 故褪黑素及其受体激动剂可以作为辅助治疗, 但由于相关研究较少, 而且阿戈美拉汀具有一定肝脏毒性, 故需进一步研究; 一些镇静性抗抑郁药, 例如曲唑酮, 研究表明, 酒精使用障碍患者在服用曲唑酮期间, 睡眠效果较好; 但曲唑酮停药后, 睡眠效果不持久; 且用药期间和停止用药后, 控制饮酒效果都较差, 具体用药效果仍需深度研究[23]; 镇静型抗精神病药, 例如喹硫平, Litten 等人[28]的研究结果显示, 使用中等剂量的喹硫平的酒精使用障碍患者的睡眠明显改善, 患者睡眠开始后的唤醒时间减少, 但不会改善饮酒情况; 建议 AUD 患者合并情绪障碍或精神障碍时应特别考虑, 在无其他精神共病的情况下治疗失眠时建议低剂量使用, 但要注意代谢相关的不良反应, 如糖尿病、肥胖和高脂血症; 苯二氮卓类药物, 对没有药物使用障碍的病人的失眠具有安全性和有效性, 但因其成瘾性, 曾被广泛地避免用于治疗急性戒断期患者的失眠, 使用时应慎重; 抗惊厥药物如加巴喷丁和托吡酯, Geoffroy

[29]等人通过总结多项不同剂量的加巴喷丁实验,认为加巴喷丁能改善饮酒状况,但对改善睡眠具有中等证据。托吡酯虽有证据表明可以减少酒精的使用,主观睡眠障碍也有一定改善,但睡眠的改善仍需进一步研究。

6. 影响 AUD 患者睡眠状况的其他因素

酒精使用障碍患者常伴有躯体疾病或共病其他精神类疾病,可引起失眠的常见躯体疾病包括但不限于慢性疼痛、心律失常、充血性心力衰竭、甲状腺机能亢进、食管反流病和慢性阻塞性肺病[30]。精神疾病方面,已有研究证实,与失眠有关的精神障碍,如情绪障碍、焦虑障碍和与创伤有关的障碍,在有酒精依赖的人中比没有酒精依赖的人更容易发生[31]。此外,失眠可能与时间上接近或发生在睡觉时间之后的创伤有关。在一项对 302 名酒精依赖患者的研究中,有童年虐待史的失眠患者比没有童年虐待史失眠患者多出 2 倍,在控制了其他变量,包括医疗和精神病的严重程度后,这种现象仍显著存在[8]。酒精使用障碍还与其他精神类疾病如人格障碍、适应障碍、双相情感障碍等共病且相互影响[32] [33]。而这类疾病往往存在睡眠问题[34],并且在睡眠监测上得到证实[35]。

7. 总结

以失眠为主要临床症状的睡眠障碍可存在于酒精使用障碍患者的各个时期,其中处于酒精戒断期患者的睡眠质量较差,给患者造成不良的心理、躯体以及精神方面的社会问题较为突出。酒精使用障碍患者的睡眠障碍发病机制复杂,涉及的其他相关精神疾病因素较为广泛,治疗效果不明显,目前戒酒以及简短的行为疗法仍是治疗酒精使用障碍患者睡眠问题的一线疗法,药物治疗见效较快,但一般来说,药物的某些副作用可能会使饮酒情况恶化,现有的药物研究有助于规范安全用药,但仍需充分考虑影响因素,管理 AUD 患者的失眠有很多选择,未来的研究将受益于选择失眠的 AUD 患者,通过 PSG 排除其他睡眠障碍,测量睡眠和饮酒的结果,为个体化治疗提供可靠依据。

参考文献

- [1] 张秋雨,孔祥娟,苏中华. 酒精使用障碍的发生机制、诊疗建议及预防策略[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2021, 27(4): 475-478.
- [2] Fuller, P.M., et al. (2017) Wake-Sleep Circuitry: An Overview. *Current Opinion in Neurobiology*, **44**, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.03.021>
- [3] Su, L.D., Sun, C.L. and Shen, Y. (2010) Ethanol Acutely Modulates mGluR1-Dependent Long-Term Depression in Cerebellum. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **34**, 1140-1145. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01190.x>
- [4] Wang, D. and Opioids, T.H. (2007) Sleep Architecture and Sleep-Disordered Breathing. *Sleep Medicine Reviews*, **11**, 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.006>
- [5] Lopez, M.F., Moorman, D.E., Aston-Jones, G., et al. (2016) The Highly Selective Orexin/Hypocretin 1 Receptor Antagonist GSK1059865 Potently Reduces Ethanol Drinking in Ethanol Dependent Mice. *Brain Research*, **1636**, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.01.049>
- [6] Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C., 等. 睡眠医学: 理论与实践[J]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [7] 李亚茹,王婧,赵丽云,等. 中国成年人饮酒习惯及影响因素[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(7): 898-903.
- [8] Zhabenko, N., Wojnar, M. and Brower, K.J. (2012) Prevalence and Correlates of Insomnia in a Polish Sample of Alcohol-Dependent Patients. *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, **36**, 1600-1607. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2012.01771.x>
- [9] Kolla, B.P., Schneekloth, T., Mansukhani, M.P., et al. (2015) The Association between Sleep Disturbances and Alcohol Relapse: A 12 - Month Observational Cohort Study. *American Journal on Addictions*, **24**, 362-367. <https://doi.org/10.1111/ajad.12199>
- [10] Brower, K.J., Krentzman, A. and Robinson, E. (2011) Persistent Insomnia, Abstinence, and Moderate Drinking in Al-

- cohol-Dependent Individuals. *American Journal on Addictions*, **20**, 435-440. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2011.00152.x>
- [11] Chakravorty, S., et al. (2016) Alcohol Dependence and Its Relationship with Insomnia and Other Sleep Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **40**, 2271-2282. <https://doi.org/10.1111/acer.13217>
- [12] Gann, H., Feige, B., Fasihi, S., et al. (2002) Periodic Limb Movements during Sleep in Alcohol Dependent Patients. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, **252**, 124. <https://doi.org/10.1007/s00406-002-0371-8>
- [13] Gann, H., Feige, B., Hohagen, F., et al. (2001) Sleep and the Cholinergic Rapid Eye Movement Sleep Induction Test in Patients with Primary Alcohol Dependence. *Biological Psychiatry*, **50**, 383-390. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01172-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01172-6)
- [14] Brower, K.J. (2001) Alcohol's Effects on Sleep in Alcoholics. *Alcohol Research & Health*, **25**, 110.
- [15] Arnedt, J.T., Rohsenow, D.J., Almeida, A.B., et al. (2011) Sleep Following Alcohol Intoxication in Healthy, Young Adults: Effects of Sex and Family History of Alcoholism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **35**, 870-878. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01417.x>
- [16] Aubin, H., Monfort, J., Benot, O., et al. (1993) Alcool, sommeil et rythmes biologiques. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, **23**, 61-70. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(05\)80283-7](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(05)80283-7)
- [17] Mahesh, M., et al. (2015) Alcohol Disrupts Sleep Homeostasis. *Alcohol*, **49**, 299-310. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2014.07.019>
- [18] 李秀敏, 邓源. 乙醇的中枢神经系统损伤作用[J]. 中国组织工程研究, 2005, 9(21): 181-183.
- [19] 张文玲, 文亚男, 郑红, 等. 酒精暴露与中枢神经系统的损伤[J]. 河南大学学报: 医学版, 2013, 32(4): 285-289.
- [20] Koob, G.F. and Colrain, I.M. (2020) Alcohol Use Disorder and Sleep Disturbances: A Feed-Forward Allostatic Framework. *Neuropsychopharmacology*, **45**, 141-165. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0446-0>
- [21] 朱俊娟, 陆峥. 酒精依赖性睡眠障碍的研究进展[J]. 世界临床药物, 2018, 39(4): 235-239.
- [22] Roth, D.T. (2009) Does Effective Management of Sleep Disorders Reduce Substance Dependence? *Drugs*, **69**, 65-75. <https://doi.org/10.2165/11531120-000000000-00000>
- [23] Friedmann, P.D., Rose, J.S., Swift, R., et al. (2010) Trazodone for Sleep Disturbance after Alcohol Detoxification: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Alcoholism Clinical & Experimental Research*, **32**, 1652-1660. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00742.x>
- [24] Stepanski, E.J. and Wyatt, J.K. (2003) Use of Sleep Hygiene in the Treatment of Insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, **7**, 215-225. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0246>
- [25] Arnedt, J.T., Conroy, D.A. and Brower, K.J. (2007) Treatment Options for Sleep Disturbances during Alcohol Recovery. *Journal of Addictive Diseases*, **26**, 41-54. https://doi.org/10.1300/J069v26n04_06
- [26] Currie, S.R., Clark, S., Hodgins, D.C., et al. (2004) Randomized Controlled Trial of Brief Cognitive-Behavioural Interventions for Insomnia in Recovering Alcoholics. *Addiction*, **99**, 1121-1132. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00835.x>
- [27] Conroy, D.A., Hairston, I.S., Arnedt, J.T., et al. (2012) Dim Light Melatonin Onset in Alcohol-Dependent Men and Women Compared with Healthy Controls. *Chronobiology International*, **29**, 35-42. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.636852>
- [28] Litten, R.Z., Fertig, J.B., Falk, D.E., et al. (2012) A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Efficacy of Quetiapine Fumarate XR in Very Heavy-Drinking Alcohol-Dependent Patients. *Alcoholism-Clinical & Experimental Research*, **36**, 406-416. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01649.x>
- [29] Geoffroy, P.A., Lejoyeux, M. and Rolland, B. (2020) Management of Insomnia in Alcohol Use Disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **21**, 1-10. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1705279>
- [30] Kramer, M. (2010) Clinical Manual for Evaluation and Treatment of Sleep Disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, **71**, 1104.
- [31] Hasin, D.S., Stinson, F.S., Ogburn, E., et al. (2018) Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Alcohol Abuse and Dependence in the United States Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Archives of General Psychiatry*, **64**, 830-842.
- [32] Dervaux, A. and Laqueille, X. (2017) Thiamine (Vitamin B1) Treatment in Patients with Alcohol Dependence. *Presse Medicale*, **46**, 165. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.07.025>
- [33] Sánchez-Pea, J.F., Alvarez-Cotoli, P. and Rodríguez-Solano, J.J. (2012) Psychiatric Disorders Associated with Alcoholism: 2 Year Follow-Up of Treatment. *Actas Españolas de Psiquiatría*, **40**, 129-135.
- [34] Jérôme, J., et al. (2014) Light Alcohol Intake during Adolescence Induces Alcohol Addiction in a Neurodevelopmental Model of Schizophrenia. *Addiction Biology*, **20**, 490-499. <https://doi.org/10.1111/adb.12146>

-
- [35] Blumenthal, H., Taylor, D.J., Cloutier, R.M., *et al.* (2018) The Links between Social Anxiety Disorder, Insomnia Symptoms, and Alcohol Use Disorders: Findings from a Large Sample of Adolescents in the United States. *Behavior Therapy*, **50**, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2018.03.010>