

## 第 15 期戒菸通訊教材

# 認識電子煙與新興菸品

薛光傑<sup>1</sup>、郭斐然<sup>2</sup>

<sup>1</sup>高雄榮民總醫院戒菸治療管理中心、<sup>2</sup>國立臺灣大學醫學院附設醫院家庭醫學部

### 電子煙的歷史與背景

根據 WHO 的定義，電子煙的名稱為 E-Cigarette (EC)或是 Electronic Nicotine Delivery System (ENDS)，不含尼古丁者為 Electronic Non-Nicotine Delivery System (ENNDS)<sup>[1]</sup>，為 2003 年由中國人韓力在香港發明，2004 年取得發明專利並開始銷售，販賣的版圖隨後於 2006 年擴展至歐洲與美國<sup>[2]</sup>。世界衛生組織公布針對 E-Cigarette 銷售、吸食的專案報告指出，至 2018 年，全球 E-cigarette 品牌超過 500 種，銷售總額超過 70 億美元，包括美國、許多歐洲國家與南韓之成人與青少年，使用人數有每年遞增的情形<sup>[3]</sup>。雖然電子煙在台灣尚未合法販售，但是檢舉使用電子煙的狀況大幅成長，戒菸門診亦有許多民眾詢問，根據衛生福利部國民健康署調查，國、高中學生電子煙吸食率由 103 年的 4.1%，竄升至 107 年 5.3%，推估有 3.8 萬青少年使用電子煙；成人（18 歲以上）的電子煙吸食率為 0.6%，約有 11 萬人，顯示台灣已有許多民眾已開始使用電子煙且使用比例快速成長，應予加強管制。

### 電子煙結構

電子煙主要結構由電池、霧化器與煙彈（有些無煙彈結構）組成，另外有周邊配件包括充電器。煙彈或電子霧化器內含液體溶液稱為電子液體，或俗稱煙油。電子液體包含的混合物大部份以丙二醇、丙三醇作為主要調和劑，並含有植物甘油，及其他調味劑（如各種水果、咖啡、薄荷等），尼古丁之有無則視產品而定。霧化器將電子液體加熱為霧氣，大部分煙霧化器均具備氣流傳感器，感應到有吸

入氣流時，經由晶片自動啟動並將電子液體霧化產生煙霧(Vapor)<sup>[4]</sup>。值得注意的是，電子煙霧並非水蒸氣，而是揮發性化學物質。電子煙產品開發極為快速，目前已至少進展到所謂的第四代電子煙。不同代之電子煙其主要分別大致如下：

第一代：外觀類似傳統菸品。煙彈不可補充，用盡需再購買。

第二代：外觀已經有所改變，煙彈為可補充或是自行添加煙油。

第三代：可透過調整電壓來增加或減少電子煙霧的量。

第四代：煙彈為可補充，亦可調整電壓，煙體有 LED 顯示電壓、溫度與煙油剩餘量等資訊，甚至可以上傳照片於煙體<sup>[5]</sup>。

在菸品販售市場上，電子煙似有取代傳統紙菸之趨勢，許多電子煙商也不斷向消費者誤導其產品之相對安全、毒物較少、不含焦油、可於公共場所使用！各國在初期因為沒有明確之管理法規，甚至購買上也沒有年齡之限制，售價在歐美等國家又遠低於傳統紙菸，造成過去幾年電子煙成長非常迅速<sup>[6-8]</sup>，2012 年傳統大型菸草公司也開始加入市場，在美國與歐洲(包括英國)的使用皆呈現倍數成長<sup>[6,9]</sup>，大量的使用者中更包含青少年<sup>[9,10]</sup>。

## 電子煙的內含物及其危害

雖然電子煙品的外型琳琅滿目、結構上也不斷演化與推陳出新，但分析其煙油主要成份為調和劑丙二醇、丙三醇、尼古丁與其他化學物質等。有許多廠商宣稱其產品不含尼古丁，但實際上尼古丁會造成使用者成癮，是持續使用電子煙的關鍵成份，故大部分皆有添加，不能盡信廠商的說辭。電子煙常見的內容物有：

### (一)尼古丁(Nicotine)：

尼古丁是成癮的主要物質，成癮者感到愉悅、產生放鬆感並減低焦慮，然而非成癮者並無上述效果，相反會覺得噁心、頭痛。毒性影響包括增加心臟疾病發生的風險或導致慢性高血壓，亦具有胚胎毒性，研究指出懷孕之婦女吸菸會導致胎兒出現急性心血管循環變化，孕婦於懷孕期間吸菸與其新生兒未來心血管

疾病發病風險增加有關<sup>[11]</sup>。尼古丁有致死劑量，電子煙商常宣傳「會殺人的是菸草燃燒，而非尼古丁」，為誤導的資訊。

(二)丙二醇(propylene glycol)：

依濃度不同，主要作為塑化劑、溶劑、吸水保濕劑等。丙二醇對皮膚及黏膜具有刺激性，可造成接觸性皮膚炎、落髮、知覺異常、腎臟損害及肝臟異常。

(三)二甘醇(Diethylene glycol, DEG)：

二甘醇對人類及動物均具毒性，如攝取過量，可損害肝臟和腎臟，嚴重者可引致死亡。

(四)毒藜鹼(anabasine)：

N-亞硝基新菸草鹼(NAB)的前趨代謝物之一，可進一步生成為具有誘發癌細胞生成之亞硝胺(Nitrosamines)物質。

(五)亞硝胺(Nitrosamines)：

菸草中常見的亞硝酸鹽通稱為 TSNA (tobacco-specific N-nitrosamines)。所有菸草產品皆包含 N-亞硝基降菸鹼(NNN)、4-甲基亞硝胺-1-3-吡啶基-1-丁酮(NNK)、N-亞硝基新菸草鹼(NAT)及 N-亞硝基新菸草鹼 (NAB)。研究證實發現，NNK 與人體導致肺癌的風險有顯著相關。而 NAB 在動物癌症實驗發現可產生肺腫瘤、食道癌等結果。菸草中的 NNN 及 NNK 皆被國際癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, 簡稱 IARC)列為一級致癌物，確定可導致人類癌症。

(六)甲醛：

電子煙煙霧在 2014 年日本發表的研究和 2015 年 NEJM 發表之研究結果中發現，若電子煙在高溫或高伏特電壓下，其所產生的甲醛濃度會呈倍數升高，甚至超過傳統紙菸 10 倍以上<sup>[12,13]</sup>。在 2018 年發表於 Scientific Reports 期刊中指出，電子煙霧中的甲醛會在肺部代謝為半縮醛，增加肺癌的罹患風險<sup>[14,15]</sup>。

先前的相關研究也發現，電子煙霧中的甲醛會對於眼、鼻、喉嚨造成刺激，引發支氣管炎、肺炎，在孩童身上也發現會提高哮喘的風險<sup>[16,17]</sup>。

#### (七)乙醛：

依據國際癌症研究署癌症因子分類，乙醛歸類為 2B 級(可能為致癌因子)。此外，吸入乙醛會刺激眼部及呼吸道，引起咳嗽、喘鳴、胸痛及支氣管炎，長期吸入可能引起慢性呼吸道疾病，對人體具有高度危害性。

此外，美國心臟協會於 2017 國際中風研討會發表吸食電子煙比傳統菸更容易引起中風與出血，經常使用電子煙會使腦中葡萄糖的含量減少，破壞凝血因子，讓大腦更容易出血<sup>[18]</sup>。另有研究發現電子煙對心臟所造成的危害可能和吸菸一樣，因為交感神經的活性被提升，或心臟正腎上腺素的濃度增加，導致心跳加快，進而發生心臟疾病<sup>[19]</sup>。市售之電子煙液中，約有 76% 檢驗出可能罹患「阻塞性細支氣管炎」(bronchiolitis obliterans) 俗稱爆玉米花肺之危害物質<sup>[20]</sup>。電子煙油的加味成份，會使呼吸道受到損害，導致肺臟發炎。因為電子煙使用各種口味吸引青少年，其調味劑安全性更受到質疑。

## 電子煙對公共衛生之影響

- (一) 成癮與濫用：依據我國食品藥物管理署 104 至 107 年檢驗結果顯示，近 8 成電子煙含有尼古丁，會造成使用者成癮，也可能導致藥物濫用。電子煙可添加大麻、安非他命等毒品，導致毒品管制更為困難。
- (二) 青少年濫用及日後吸菸率提高：使用電子煙的青少年日後吸菸的比例會大幅提高，青少年若曾在 2 年內吸過電子煙，其嘗試一般菸品的機會是非使用者的 6 倍，此現象稱為入門效應 (gateway effect)。美國青少年電子煙使用率快速增加，2011 年僅 1.5% 高中生使用電子煙，2018 年增加至 20.8%<sup>[21]</sup>。另有研究顯示青少年使用電子煙，也會增加酒精濫用及大麻等物質濫用<sup>[22]</sup>。美國是在法律禁止青少年使用的情形下，所發生的濫用情形。究其原因是對成人開放使用，導致社會環境電子煙的暴露。故要保護青少年免於濫用，必須全

面禁止電子煙。

- (三) 二手菸及三手菸害：電子煙仍有甲醛、乙醛等多種致癌物質，同樣導致二手菸危害。研究報告顯示，電子煙的煙霧成分，包括致癌物如 NNN、NNK<sup>[23]</sup>。二手電子煙暴露者，可於尿液中測得生物標記，尼古丁代謝物甚至提高 13 倍<sup>[24]</sup>。暴露於室內電子煙，可於地板、窗戶、桌面、盤子，測得尼古丁，證明電子煙也有三手菸害<sup>[25]</sup>。沒有二手菸是電子煙商宣傳的重點，雖然電子煙霧殘留的味道較輕，導致二手菸暴露者不易察覺，但絕非無二手菸及三手菸害。
- (四) 導致雙重使用者：依據美國的研究，電子煙使用者中約 3 分之 2 無法停止使用傳統菸品，成為雙重使用者(dual user)<sup>[26]</sup>。雙重使用者兼具兩種不同毒物來源，對身體危害高於單一菸品，且幾乎無法戒除。
- (五) 無法幫助戒菸：WHO 指出沒有證據證明電子煙是安全而且協助戒菸。有些研究顯示電子煙使用者有較高的戒菸率，是因為電子煙使用者通常有較高的戒菸意願及戒菸嘗試，故為選擇性偏差。根據美國的調查指出，一旦開始使用電子煙，通常最後會導致重度的成癮症<sup>[27]</sup>。2019 年 NEJM 刊登一個英國的研究，顯示電子煙戒菸成功率高於尼古丁藥物(18% vs 10%)，但有 80% 的戒菸者在一年追蹤的時候，仍然使用電子煙<sup>[28]</sup>。顯示電子煙並沒有戒斷尼古丁成癮的效果，相反是延長菸癮。若以尼古丁戒除者計算（戒除紙菸、電子煙及藥物），電子煙組僅 3.7% 的成功率，遠低於尼古丁藥物組的 9%<sup>[29]</sup>。使用電子煙也導致 30% 的受試者成為雙重使用者，與戒菸率 18% 不成比例，造成受害者比成功者多的現象<sup>[29]</sup>。因為這個研究被媒體大量引用，作為電子煙優於尼古丁藥物的證據，讀者需了解正確的解讀方式。
- (六) 菸草減害理論：因為電子煙所含毒物較傳統菸品少，有學者主張吸菸者轉換電子煙可以減少健康危害。目前電子煙減害研究僅限於毒物分析或動物實驗，缺乏長期世代研究佐證其減害效果。英國公共衛生部門主張電子煙減少 95% 的危害，是根據一個專家會議評分的結果，菸草有 99.6% 的相對危害，電子煙為 4%，便計算出電子煙減害 95% 的結論，並非根據疾病發生率或死亡率，引起學者批判缺乏可信度<sup>[30]</sup>。菸草減害理論的基礎是吸菸者無法戒菸，故選擇仍然有害的菸品作為減害方式。然而並無科學證據預測誰無法戒菸，站在戒菸醫師的立場，任何吸菸者皆應鼓勵戒菸，並且有可能成功，不應剝奪任

何吸菸者戒菸的權利，故我們反對菸草減害理論。

(七) 具爆炸危險性：電子煙具有爆炸風險，可能影響飛航安全，國際上是禁止在航空器上使用電子煙或託運。

## 我國對電子煙管制之法規

電子煙若含有毒品，則違反毒品危害防制條例。若含有尼古丁，則屬非法藥物，依藥事法處理，製造或輸入者，最高可處 10 年以下有期徒刑，販賣者最高可處 7 年以下之有期徒刑。倘電子煙產品宣稱具「幫助戒菸」、「減少菸癮」或「減輕戒斷症狀效果」等醫療效能詞句，即使不含尼古丁成分，亦違反藥事法有關廣告之規定，可處 60 萬元以上 2,500 萬元以下罰鍰，並沒入銷燬之。若電子煙未違反上開規定，惟因其外型似菸品形狀，違反菸害防制法第 14 條規定「任何人不得製造、輸入或販賣菸品形狀之糖果、點心、玩具或其他任何物品」。違反者，對製造或輸入業者可處 1 萬元以上 5 萬元以下罰鍰，販售業者可處 1,000 元以上 3,000 元以下罰鍰。

## 其他國家管理模式

目前國際間對電子煙管制模式可分成 4 種管理模式：1、全部禁止(如新加坡)；2、視為菸品管理者(如南韓、美國)；3、以藥品管理者(如澳洲、英國)；4、以藥品與菸品雙軌管理者(如紐西蘭、歐盟)。

## 其他新興菸品

除了電子煙之外，近來菸商大力推動的另一項產品為「加熱式菸品」(heated tobacco products)。加熱式菸品主要由菸草柱(外觀類似傳統紙菸，但一般較短)、支撐器、充電器三部分組成，運作原理是將加工處理的菸草，放入支撐器中加熱，使用者吸入菸草柱加熱後所產生的氣體，其特性介於傳統菸品與電子煙之間。WHO

於官方網站表示，加熱式菸草產品並非電子煙，而且應受到所有菸草產品之法令與規範的限制<sup>[31]</sup>。

加熱式菸品的使用溫度約為 350°C，傳統菸品燃燒約為 600°C<sup>[31]</sup>，因此菸草公司宣稱能減少有害物質含量。然而根據菸草控制期刊(Tobacco Control)研究報告指出<sup>[32]</sup>，加熱式菸品的塑膠材料部份，在一般使用的加熱過程中，於 90°C 左右就會釋出甲醛氰醇(formaldehyde cyanohydrin)，在低濃度下即具有高毒性。

菸草控制期刊 2018 年發表的研究<sup>[33]</sup>，則整理了各種加熱式菸品的主流煙、側流煙及人體試驗測得的尼古丁、有害及潛在性有害物質 (harmful and potentially harmful compounds, HPHCs) 的相對含量 (相對於標準菸品)，發現加熱式菸品在人體試驗中測得有害及潛在性有害物質的相對含量，皆大於使用機器測驗的含量。尼古丁含量在 85%-113%之間，也大於機器測試的結果 (70%至 84%<sup>[34]</sup>)。

日本<sup>[35]</sup>及韓國<sup>[36]</sup>的報告亦皆指出，加熱式菸品與傳統紙菸一樣，都含有尼古丁，導致成癮，而且也含有焦油、NNN、NNK、甲醛、乙醛等有害致癌物質。一份獨立研究報告指出，雖然 IQOS (一種加熱式菸品) 釋出物比標準測試菸品降低約 80%，但尼古丁則幾乎相同，而且可能產生其他危害，包括特定的羰基化合物、阿摩尼亞、亞硝胺<sup>[37]</sup>。

根據美、加、英聯合研究顯示，16-19 歲的青少年 29.1% 想嘗試電子煙，25.1% 想嘗試 IQOS，19.3% 想嘗試菸草，所以 IQOS 對青少年吸引力比菸草還高。另日、韓研究也顯示，開放此類產品後，使用率大增，並以青少年為主要使用族群。對新興菸品防制而言，預防青少年成癮，遠比成年人減少危害重要，因為青少年未來會長大成人，其菸癮會持續，進一步影響下一代，造成世代成癮的循環，使整個國家陷於尼古丁成癮的泥沼。

加熱式菸品也宣稱不會導致二手菸，其誤導大眾的手法和電子煙一樣。根據日本的研究，加熱式菸品不但製造二手菸，暴露者 20.6%覺得喉嚨痛、22.3%眼睛疼痛、25.1%覺得身體不適<sup>[38]</sup>。有學者研究汽車內的二手菸害，發現加熱式菸品與電子煙一樣，都有汽車內二手菸的危害，並增加尼古丁暴露的濃度<sup>[39]</sup>。

依據 WHO 2018 菸草產品規範基本手冊(Tobacco product regulation Basic Handbook)指出<sup>[40]</sup>，即使有毒物質含量較少的菸品，可能降低吸菸者致病或死亡的機率；然而所有形式的菸品都是有毒的，建議應依產品類別(成癮性、吸引力及毒性)，制定管理規範。

目前國際間對此類產品之管制並無一致共識，大部分國家視為菸品管理(例如日本、加拿大、德國，希臘，拉脫維亞，荷蘭，斯洛伐克，斯洛維尼亞，羅馬尼亞、英國、義大利、葡萄牙、匈牙利等部分歐盟國家)。澳洲、紐西蘭、新加坡、澳門則禁止這項新興菸品。美國採上市前審查制，食品藥物管理署(FDA)於 2018 年 1 月召集的諮詢委員會專家，以壓倒性投票結果否定「加熱式菸品可降低菸害相關疾病的風險」，也否定對於「吸菸者會改用加熱式菸品作為戒菸工具」的可能性<sup>[41]</sup>。FDA 雖然於 2019 年 4 月通過加熱式菸品「上市前申請」，目前仍未通過「減害風險菸草產品」。我國目前針對加熱式菸品仍屬未開放進口物品。

## 未來挑戰與展望

為加強管制電子煙，衛福部已提出菸害防制法修正草案，明文禁止於禁菸場所吸食及禁止廣告、贊助與未滿 18 歲者及孕婦使用電子煙，且不得供應電子煙予未滿 18 歲者。並新增除依藥品許可證或醫療器材許可證外，禁止製造、輸入或販售電子煙及其零組件之規定，防止青少年藉吸食電子煙進而提早接觸菸品，及有效避免國人暴露於有害的電子煙及其二手煙霧環境。



加熱式菸品方面，由於其原料為菸草，導致管理適用法規之爭議。國內有倡議者主張以菸草產品管理，而非禁止。然而一旦進口，便難以阻止後續的產品。菸草公司已經在網站公布，未來有更新的產品，例如使用炭燃燒間接加熱，不需要複雜的電子設備，以降低成本，或是使用酸鹼中和原理，產生熱量蒸發尼古丁，不需要燃燒或電力加熱<sup>[42]</sup>。菸草公司已經布局未來 10 年甚至 20 年的產品，如果我們還在爭議是否為菸草產品，而忽視未來的百年危害，將陷子孫於尼古丁成癮深淵而無力對抗菸草公司。

新興菸品仍為有害菸品，民眾多少也有自知之明，故會有戒除的需求。目前僅有一個使用 varenicline 戒除電子煙、傳統菸品雙重使用者的世代研究，其結果是正向的<sup>[43]</sup>。無論戒菸藥物或行為療法，皆有適用於新興菸品的潛力，然而目前沒有任何隨機臨床對照試驗證明其療效，未來這是需要投入研究的領域。

## 總結

面對電子煙與新興菸品，各國管制均面臨很大的挑戰，而有限的研究報告和缺乏長期健康結果的評估也讓學者專家很難有一致的意見。目前可以較為確定的是：沒有絕對安全的電子煙與新興菸品，要根絕菸品的傷害，唯一的選擇就是要完全戒菸。新興菸品目前無充分實證協助戒菸，菸癮者若接觸了新興菸品，甚至會成為傳統紙菸及新興菸品的雙重使用者，反而增加罹患疾病之風險。另一方面，許多致癌物在低劑量的狀況下就可增加致癌風險，雖然目前尚無世代研究進一步佐證新興菸品暴露在多少劑量下即會增加罹癌之風險，故我們無法確切地以其毒素含量推估長期健康影響。但是基於新興菸品產生足以危害呼吸道及心血管系統之致癌物及有害物質，以及國外多起因使用電子煙爆炸而重傷住院的安全考量下，戒菸是最安全、最健康的選擇。我們不建議吸菸者轉換新興菸品，也反對菸草減害的理論。因此應修定菸害防制法，將電子煙與新興菸品加以禁止，才能在未來打勝菸草戰爭。

## 參考文獻

1. WHO, Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDS). 23 January 2017.
2. Dockrell M, Morrison R, Bauld L, McNeill A. E-cigarettes: prevalence and attitudes in Great Britain. *Nicotine Tob Res* 2013;15:1737-44.
3. Grana RA, Ling PM, Benowitz N, Glantz S. Electronic cigarettes. *Cardiology patient page. Circulation* 2014;129:e490-2.
4. Cobb NK, Byron MJ, Abrams DB, Shields PG. Novel nicotine delivery systems and public health: the rise of the "e-cigarette". *Am J Public Health* 2010;100:2340-2.
5. Qasim H, Karim ZA, Rivera JO, Khasawneh FT, Alshbool FZ. Impact of Electronic Cigarettes on the Cardiovascular System. *J Am Heart Assoc* 2017;6(9).
6. Brown J, West R, Beard E, Michie S, Shahab L, McNeill A. Prevalence and characteristics of e-cigarette users in Great Britain: Findings from a general population survey of smokers. *Addict Behav* 2014;39:1120-5.
7. Little MA, Derefinko KJ, Colvin L, *et al.* The Prevalence of E-cigarette Use in a Sample of U.S. Air Force Recruits. *Am J Prev Med* 2015;49:402-8. .
8. Kim AE, Arnold KY, Makarenko O. E-cigarette advertising expenditures in the U.S., 2011-2012. *Am J Prev Med* 2014;46:409-12.
9. Sanders-Jackson AN, Tan AS, Bigman CA, Henriksen L. Knowledge About E-Cigarette Constituents and Regulation: Results From a National Survey of U.S. Young Adults. *Nicotine Tob Res* 2015;17:1247-54.
10. Amrock SM, Zakhar J, Zhou S, Weitzman M. Perception of e-cigarette harm and its correlation with use among U.S. adolescents. *Nicotine Tob Res* 2015;17:330-6.
11. Noa Leybovitz-Haleluyaa, Tamar Wainstock , Daniella Landau, Eyal Sheiner . Maternal smoking during pregnancy and the risk of pediatric cardiovascular diseases of the offspring: A population-based cohort study with up to 18-years of follow up. *Reproductive Toxicology* 2018;78:69–74.
12. Bekki K, Uchiyama S, Ohta K, Inaba Y, Nakagome H, Kunugita N. Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:11192-200.
13. Jensen RP, Luo W, Pankow JF, Strongin RM, Peyton DH. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med.* 2015;372:392-4.
14. Salamanca JC, Meehan-Atrash J, Vreeke S, Escobedo JO, Peyton DH, Strongin RM. E-cigarettes can emit formaldehyde at high levels under conditions that have been reported to be non-averse to users. *Sci Rep.* 2018;8:7559.
15. Schaller K, Ruppert L, Kahnert S, Bethke C, Nair U, Pötschke-Langer M. Electronic cigarettes—an overview. *Tobacco Prevention and Tobacco Control German Cancer Research Center, Heidelberg.* 2013;19.
16. Fischer MH. The toxic effects of formaldehyde and formalin. *J Exp Med.* 1905;6:487–518.

17. McGwin G, Jr, Lienert J, Kennedy JL, Jr Formaldehyde exposure and asthma in children: a systematic review. *Environ Health Perspect.* 2009;118:313-7.
18. Ali E, Sifat, Buvaneshwar Vaidya, Heidi Villalba, Mohammad A. Kaisar, Luca Cucullo, Thomas Abbruscato (2017). E-cigarette Exposure Alters Brain Glucose Utilization and Stroke Outcome. American Heart Association's International Stroke Conference 2017.
19. Moheimani RS, Bhetraratana M, Yin F, Peters KM, Gornbein J, Araujo JA, Middlekauff HR (2017). Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol.* 2017;2:278-84.
20. Allen JG, Flanigan SS, LeBlanc M, Vallarino J, MacNaughton P, Stewart JH, Christiani DC. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect.* 2016;124:733-9
21. Youth Tobacco Use: Results from the National Youth Tobacco Survey. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/tobacco-products/youth-and-tobacco/youth-tobacco-use-results-national-youth-tobacco-survey>. Accessed May 8, 2019.
22. McCabe SE, Veliz P, McCabe VV, Boyd CJ. Initiation Sequence of E-Cigarette and Cigarette Smoking among US Adolescents: A National Study. *Am J Addict.* 2019. doi: 10.1111 [Epub ahead of print]
23. Public Health Consequences of E-Cigarettes (2018). The National Academy of Sciences.Engineering.Medicine.
24. Johnson JM, Naeher LP, Yu X, *et al.* A biomonitoring assessment of secondhand exposures to electronic cigarette emissions. *Int J Hyg Environ Health.* 2019 May 10. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.04.013. [Epub ahead of print]
25. Goiewicz ML, Lee L. Electronic cigarettes are a source of thirdhand exposure to nicotine. *Nicotine Tob Res.* 2015;17:256-8.
26. Li D, Sundar IK, McIntosh S, *et al.* Association of smoking and electronic cigarette use with wheezing and related respiratory symptoms in adults: cross-sectional results from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study, wave 2. *Tob Control.* 2019 Feb 13. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054694. [Epub ahead of print]
27. Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, *et al.* Electronic Cigarette Use in US Adults at Risk for or with COPD: Analysis from Two Observational Cohorts. *J Gen Intern Med.* 2017;32:1315-22
28. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, *et al.* A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 2019;380:629-37.
29. 研究：電子煙戒煙失敗者，三成變傳統煙電子煙雙重吸食者。<https://news.mingpao.com/ins/港聞/article/20190523/s00001/1558596609088/研究-電子煙戒煙失敗者-三成變傳統煙電子煙雙重吸食者> Accessed on June 3, 2019
30. E-cigarettes: Public Health England's evidence-based confusion. *Lancet.* 2015;386:829.
31. WHO Heat-Not-Burn tobacco products information sheet. [http://www.who.int/tobacco/publications/prod\\_regulation/heat-not-burn-products-information-sheet/en/](http://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/heat-not-burn-products-information-sheet/en/) Accessed June 3, 2019

32. Davis B, Williams M, Talbot P. iQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tob Control*. 2019;28:34-41.
33. Simonavicius E, McNeill A, Shahab L, Brose LS. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control*. 2018 Sep 4. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054419. [Epub ahead of print]
34. England, P.H. Evidence review of e-cigarettes and heated tobacco products 2018: executive summary. 2018; Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-evidence-review/evidence-review-of-e-cigarettes-and-heated-tobacco-products-2018-executive-summary>.
35. Bekki K, Inaba Y, Uchiyama S, Kunugita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH* 2017;39:201-7.
36. Study finds electronic tobacco devices emit more tar than regular cigarettes. <https://seatca.org/?p=12550> Accessed June 3, 2019
37. Li X, Luo Y, Jiang X, *et al*. Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2019;21:111-8.
38. Tabuchi T, Gallus S, Shinozaki T, Nakaya T, Kunugita N, Colwell B. Heat-not-burn tobacco product use in Japan: its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. *Tob Control*. 2018;27(e1):e25-e33.
39. Schober W, Fembacher L, Frenzen A, Fromme H. Passive exposure to pollutants from conventional cigarettes and new electronic smoking devices (IQOS, e-cigarette) in passenger cars. *Int J Hyg Environ Health*. 2019;222:486-93.
40. WHO Tobacco product regulation Basic Handbook [https://www.who.int/tobacco/publications/prod\\_regulation/basic-handbook/en/](https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/basic-handbook/en/) Accessed June 3, 2019
41. Food and Drug Administration Center for Tobacco Products (CTP) Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC). <https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/ucm583080.htm> Accessed June 3, 2019
42. <https://www.pmi.com/smoke-free-products>. Accessed on June 3, 2019
43. Hajek P, Peerbux S, Phillips-Waller A, Smith C, Pittaccio K, Przulj D. Are 'dual users' who smoke and use e-cigarettes interested in using varenicline to stop smoking altogether, and can they benefit from it? A cohort study of UK vapers. *BMJ Open*. 2019;9(3):e026642.