

Dohányzás és koronavírus-betegség

Dr. Nagy László Béla



Ismeret, hogy a dohányzás számos krónikus betegség rizikótényezője. A mostani SARS-CoV-2 okozta kórkép (COVID-19) klinikumáról szóló beszámolók szerint több krónikus megbetegedés rontotta a COVID-19 prognózisát. Felmerül a kérdés, hogy a tünetmentes dohányosok esetében mi a helyzet.

AZ AKTÍV DOHÁNYZÁS PREVALENCIÁJA KORONAVÍRUS-BETEGSÉGBEN

Több feldolgozás jelent meg különböző országokból. A COVID-19 miatt kórházban kezelt betegek között Olaszországban 4,8% volt aktív dohányos, míg a lakosság 24%-a dohányzik. Egy 13 kínai kórházi közleményt feldolgozó metaanalízisben 5960 beteg között a dohányzás prevalenciája 1,4 és 12,6% között mozgott. Az összevont prevalencia 6,5%. Ugyanakkor Kínában a felnőtt lakosság 26,6%-a dohányos¹. Öt kínai közlemény adatait feldolgozva (1471 be-

teg) a dohányosoknál a COVID-19 rizikóaránya 1,4, azaz 40%-kal nagyobb².

Egy retrospektív kohorsz vizsgálat történt azon a francia repülőgép-anyahajón, amelyen 1769 tengerész volt kitéve a megfertőződésnek, és közülük 765 betegedett meg. A dohányzás mellett a rizikóaránya 0,59. Ez független volt attól, hogy jelenlegi vagy korábbi dohányosról volt szó, és független a nemtől, a testtömegindextől és a vércsoporttól. Ellenben az 50 év feletti életkor fokozta a megbetegedés veszélyét³.

Több adatbázis-feldolgozás is történt, melyek már nemcsak a kórházban kezeltre vonatkoznak. Angliában 2 401 982 személy adatait feldolgozva 11,0% volt a dohányosok aránya, és közöttük nagyobb volt a valószínűsége a COVID-19 diagnózisának⁴. New York-ban a betegek 5,1%-a dohányzott. Ugyanakkor a lakosság 17,25%-a dohányos⁵. Izraelben – miután 114 545 személyt már teszteltek – PCR

vizsgálattal összehasonlították, hogy milyen arányban voltak pozitívak a jelenlegi dohányosok és a teljes populáció. A dohányosok között szignifikánsan kisebb arányban fordult elő pozitívítás, a rizikóhányados 0,457⁶.

Ezekkel ellentétes eredményt is közöltek. Japánban feldolgozták a COVID-19 prevalenciát számos egyéb paraméterrel összefüggésben. Ezeknek (lakosság sűrűsége, életkor, nem, éghajlati tényezők, stb.) csak egyike volt a dohányzás. Ők viszont pozitív regressziós összefüggést találtak: a dohányosoknál – független befolyásoló tényezőként – gyakoribb volt a megbetegedés⁷.

Egy későbbi metaanalízis 18 vizsgálat adatait vette figyelembe, nemcsak Kínából. 6515 betegnél a dohányzási prevalencia 6,8% volt⁸. Tehát mind a kórházban kezelték, mind az összes megbetegedettek között jelentősen alacsonyabb volt a dohányos betegek aránya, mint a teljes felnőtt lakosságban. Ennek alapján olyan feltételezés is született, miszerint a dohányzás véd a koronavírus-betegséggel szemben. Azonban figyelembe kell venni bizonytalansági tényezőként, hogy nem ismert a COVID-19 valódi lakossági prevalenciája. A betegek egy részénél enyhe tünetek vannak, sőt tünetmentesek is lehetnek és nem kerültek tesztelésre, felismerésre. Ugyan történtek tömeges, akár az egész lakosságra (pl. Izlandon, és Dél-Koreában) vagy egyes körzetekre, városokra (pl. Olaszországban) kiterjedő tesztelések, ezekben viszont nem rögzítették a dohányzást.

DOHÁNYZÁS ÉS A COVID-19 SÚLYOSSÁGA

Korai kínai, amerikai és koreai adatok szerint a kórházi kezelésre szorulók között a nemdohányzók esetében a súlyos megbetegedés aránya 14,5–21,7%, a dohányosok között 24,1–42,7%. Tehát az eredmények nagyon heterogének, a rizikóhányados a dohányzást nézve 0,30 és 12,19 között mozgott.

Egy májusi közlemény 15 vizsgálat 2473 bizonyítottan COVID-19 betegének adatait dolgozta fel⁹. A dohányosok esetében a súlyos szövődmények rizikóhányadosa 1,45 volt.

Ahogy a járvány világszerte terjedt, egyre több lett az adat. 2020. június 2-ig az adatbázisokból feldolgozták a világ adatait¹⁰. 32 849 hospitalizált COVID-19 beteg közül 1501 jelenleg is dohányos, 5676 korábban dohányzott, 1240 dohányzott, de nem tudni pontosan az adatot. A jelenleg is dohányosok rizikóhányadosa a súlyos kórlefoyasra 1,80, de a kritikus állapotra 1,98. Feldolgozták 16 közlemény 11 322 betegének adatait. Dohányzás esetén a súlyos kórlefoyas rizikóhányadosa 2,17. Míg a nemdohányos esetek 10,7%-a, addig a dohányosok 21,2%-a volt súlyos. Súlyosnak az intenzív terápiára szorulókat, a refrakter eseteket és a halálozást vették¹¹.

Újabb metaanalízis, immár szeptemberben 47 közlemény 31 871 betegének adataiból. Ezek már tényleg nemzetközi adatok: Kínából, az Egyesült Államokból, Olaszországból, az Egyesült Királyságból, Dél-Koreából és 11 további ázsiai és európai országból. A megbetegedés progrediált a dohányosok 29,2%-ánál és a nemdohányzók 21,1%-ánál, a rizikóhányados 1,56. A dohányzás összefüggött a mortalitással is, a rizikóhányados 1,19. Azonban a 47-ből csak három vizsgálat részletezte, hogy a beteg jelenlegi dohányos vagy csak korábban dohányzott, és ezeknek a vizsgálatoknak az eredményei nagyon heterogének voltak¹². Pedig nyilván más kategória az, ha valaki most is aktív dohányos. A másik gond az, hogy a metaanalízisben keveredtek a retrospektív feldolgozások és az esetismertetések. Pedig az esetismertetések nem alkalmasak metaanalízisre.

Mindezek alapján igazoltnak tűnik, hogy a dohányzás kedvezőtlen a COVID-19 súlyossága szempontjából, azonban ennek mértéke az eddigi adatok alapján még nem világos.

KÓRMECHANIZMUSOK

#1 A dohányzás hatása a megbetegedésre

Strukturális és funkcionális károsodások

A dohányfüst közvetlenül károsítja a légúti hámsejt barriert, ezen belül a ciliáris működést, a kehelysejteket, a bazális sejteket és a szub-

mukóza szekretoros sejtjeit. Megbontja a légúti hám integritását azzal, hogy megszakítja az intercelluláris összeköttetéseket. Ezen túlmenően perzisztens DNS-károsodást okoz, ami miatt hatástalan lesz a hámsejtek DNS-javító mechanizmusa. A dohányzás kiváltotta reaktív oxigéngyökök károsítják a sejtekben a mitokondriumok működését, a mitofágiát, és ezzel felhalmozódik a károsodott mitokondriális DNS. Mindez pedig csökkenti a nyálkahártya védekezőképességét.

A dohányzás hatása az immunitásra

A megbetegedést a természetes immunitás befolyásolja. A dohányfüst okozta tartós gyulladás során károsodik a természetes immunitás. Károsodnak az immunsejtek és károsodik a citokinek termelése. A COVID-19 vonatkozásában különösen fontos, hogy csökken a dendritikus sejtek és a természetes ölüsejtek száma és az interferon termelése is. Csökken a természetes ölüsejtek citotoxicitása, valamint a neutrofil kemotaxis és a fagocitózis is.

Dohányzás és légúti infekciók

Korábbi tapasztalatok szerint a dohányzás növeli a légzőszervek vírusos és bakteriális infekcióinak prevalenciáját. Ez érvényes az akut légúti infekciókra és a pneumóniákra, sőt a tbc-re is¹³.

A dohányzás hatása az ACE2-re

A vírus tüskeproteinje az ACE2 (angiotenzin-konvertáló enzim 2) molekulán keresztül kötődik a sejthez¹⁴. Emberen is összehasonlították a dohányosok és a soha nem dohányzók légúti hámjában az ACE2 gén-expressziót, és azt a dohányosokban fokozottnak találták a 2-es típusú pneumocitákban, az alveoláris makrofágokban és a kislégutak hámjában. Ezzel egybehangzóan, rezekált tüdőszövetben a dohányosok esetében – függetlenül attól, hogy aktív vagy egykori dohányosok voltak – mintegy 25%-kal magasabb ACE2 génexpressziót találtak.¹⁵

A kérdéskört részletesen megvizsgálva részben emlős, részben emberi tüdőszövetben, a következő eredményeket kapták. Az ACE2 szin-

tet az életkor és a nem lényegesen nem befolyásolta. A cigarettafüst növelte az ACE2 gén-expresszióját. Különösen magas szintet ért el a hámréteg szekretoros sejtjein és a 2-es típusú alveoláris sejteken¹⁶.

#2 A dohányzás hatása a súlyosságra

Társbetegségek révén

A dohányzás etiológiai tényezője olyan krónikus betegségeknek, melyek önmagukban is rontják egy akut megbetegedés vagy infekció prognózisát. Ezek jól ismert tények. Ilyenek a krónikus obstruktív tüdőbetegség, a koszorúér-betegség és egyéb hipertóniás, ateroszklerotikus kórképek.

Az immunvédekezést károsítva

A dohányfüst közvetlenül károsítja a légúti hámot. A hámsejtek egyúttal immunsejtek is, a károsításra aktiválódnak és proinflammációs citokinek, valamint kemokinek termelnek.

A dohányzás az alveoláris makrofágokat is aktiválja, a számuk nő, proinflammációs citokinek termelnek, ugyanakkor a funkciójuk zavart szenved. A toll-like receptorok stimulálására kisebb lesz a proinflammációs citokin válaszuk. Csökken a fagocita képességük mind a kórokozók, mind az apoptotikus sejtek fagocitózisára (efferocitózis) vonatkozóan. Emellett megváltozik a proinflammációs mediátor profiljuk, a fenotípusuk M1-ről M2 irányába tolódik.

A dendritikus sejteken csökken a kostimulációs molekulák expressziója és az antigén prezentáló képességük a T-sejtek felé. A természetes ölüsejtek citotoxikus aktivitása, perforin és granzim termelése kisebb lesz, ami az infekció leküzdésére negatív hatású.

A B-sejteket illetően állatkísérletben a krónikus dohányfüst-expozíció csökkentette a különböző antigénekre adott antitestválaszt. Emberben a dohányosoknál influenzajárvány idején kisebb volt az influenza-specifikus antitestek szintje, ugyanakkor autoantigének jelentek meg.

A citotoxikus CD8+ T-sejtek ugyan a tüdőben akkumulálódnak, de a vírusspecifikus vé-

dóhatásuk zavart. A CD4+ (helper T-sejtek) száma ugyancsak nő, de csökken a proliferatív aktivitásuk.

Mindennek a kiváltója a dohányfüst több ezer komponensének toxikus hatása. Például maga a nikotin immunszuppresszív hatású. A hidrokarbonok különböző gének expresszióját károsítják, a szén-monoxid ugyancsak szupprimáló és proliferáció gátló. A reaktív oxigén és nitrogén gyökök DNS-károsítók, intracelluláris jelátvitteket zavarnak meg. Az akrolein ugyancsak immunszupprimáló és proliferáció gátló, akadályozza a neutrofil sejtek működését. A hidro-kinon gátolja a T-limfoblasztok sejtciklusát. A benzpirén csökkenti a limfoid szövetekben a sejt számot, tehát befolyásolja mind a természetes, mind az adaptív immunrendszert. Egyrészt aktiváló hatású, másrészt funkciózavart okoz¹⁷.

Az ACE/ACE2 egyensúlyra hatva

Állatkísérletben az ACE2-deficiencia fokozza a mátrix metalloproteinázok aktivációját és a STAT3 foszforiláción keresztül történő jelátvitelt, és ezzel növelheti a gyulladást és a szövetsérülést¹⁸. A dohányfüst fokozza a nyálkahártya-gyulladást, a permeabilitást és a proinflammációs citokinek termelését is, továbbá hiperkoagulációs hatása is lehet^{19,20}. Az ACE2 downreguláció miatt csökken az angiotenzin-II lebontása, ami fokozza a gyulladást és a trombózishajlamot²¹.

#3 Az e-cigaretta kérdése

A fenti adatok a hagyományos cigarettára vonatkoznak. Kérdéses az egyre terjedő elektronikus cigaretta hatása, ugyanis a hagyományos cigaretta füstjének és az e-cigaretta párájának összetétele jelentősen eltér egymásól. Egyes komponensek csak az egyikben mutathatók ki, mások mindkettőben, de eltérő koncentrációban. A hagyományos füst hatásáról leírtakhoz képest e-cigarettára vonatkozó adat még nagyon kevés van, és sok kérdés tisztázatlan. Felmerül tehát annak a lehetősége, hogy a COVID-19 vonatkozásában is eltér a hatásuk.

Az e-cigaretta használóknál élő, attenuált influenzavírus intranazális adásakor a nemdohányzókhoz viszonyítva megváltozott az antivirális immunreakció. Elmaradt az IgA szint emelkedése és az antivirális védekezésben szerepet játszó citokinek (IFN- γ , IL-6, IL-12) termelése is kisebb volt. A hagyományos és az e-cigaretta hatása között nem volt különbség²².

In vitro vizsgálatban és állatkísérletben a dohányfüst és az e-cigaretta pára egyaránt fokozta a vaszkuláris permeabilitást és károsította a tüdőszövetet, továbbá fokozta egerekben a kísérletes ARDS súlyosságát²³.

A 2791 felnőtt részvételével végzett HEBECO keresztmetszeti vizsgálatban az e-cigaretta használók COVID-19 gyakorisága nem tért el a nemdohányzóktól, sem kevesebb, sem több nem volt²⁴. Egy másik vizsgálatban a COVID-19 prevalenciája nagyobb volt az Egyesült Államokban az e-cigaretta használók között²⁵. Ugyancsak magasabb volt a prevalencia a 13–24 éves korosztályban²⁶.

#4 A nikotin kérdése

Míg a dohányfüst több ezer kémiai komponensétől elsődlegesen károsító hatás várható, addig a nikotinnak ismert biokémiai és élettani effektusa van.

Nikotin és a renin-angiotenzin rendszer

Fontos tudni, hogy itt nemcsak a szisztémás, hanem a lokális szöveti renin-angiotenzin rendszerről is szó van. Az angiotenzin-I-et az ACE konvertálja angiotenzin-II-vé. Az ACE működését a nikotin fokozza, tehát nő az angiotenzin-II szint. Az angiotenzin-II-t az ACE2 alakítja angiotenzin-(1-7)-té. Az ACE2-t viszont a nikotin gátolja, tehát kevesebb angiotenzin-(1-7) képződik. Ennek eredményeképpen a nikotin hatására felborul az angiotenzin-II és az angiotenzin-(1-7) egyensúlya²⁷.

Az angiotenzin-II az 1-es típusú angiotenzin receptoron (AT₁ R) keresztül fokozza a szimpatikus aktivitást, só- és vízretenciót okoz, vazokonstriktiót hoz létre, elősegíti a gyulladást, fokozza az aldosteron és vazopresszin felszaba-

dulást, endothel diszfunkciót vált ki, emeli a vérnyomást és részt vesz a szöveti fibrózisban. Az angiotenzin-(1-7) pedig a Mas receptorokon át (ez a receptortípus nagy számban kimutatható például a hörgőhámsejteken, a II-es típusú alveoláris hámsejteken és az intersticiális fibroblasztokon is) az előbbi hatásokat ellensúlyozza²⁸.

Mivel a COVID-19 esetén a renin-angiotenzin rendszernek, az ACE-nek és az ACE2-nek fontos szerepe van, rögtön felmerült a kérdés, hogyan befolyásolja mindent a nikotin. Mivel az ACE2 receptor a vírus belépési helye és a dohányzás ennek az expresszióját fokozza, így elméletileg elősegítheti a megfertőződést. Az expresszió-fokozódás mechanizmusában a nikotin a főszereplő, és pedig a nikotinerger acetilkolin receptorok $\alpha 7$ altípusán keresztül ($\alpha 7$ -nAChR). Hörgőnyálkahártya kefebiopsziás anyagból ezt igazolták²⁹. Ez a típusú receptor elterjedten kimutatható a szövetekben, például hörgőhámsejteken, II-es típusú alveoláris hámsejteken és a tüdő intersticiális fibroblasztjain³⁰.

A neuronális és non-neuronális kolinerg rendszer

Az acetilkolin a szervezet egyik legelterjedtebb jelátvivő molekulája. Két fő receptora a muszkarinerg és a nikotinerger acetilkolin receptor. Utóbbi a neuro-transzmitter vezérelte ion-csatornák négy transzmembrán domén szupercsaládjának tagja.

A nikotin modulálhatja a szinaptikus neurotranszmissziót, de hatást fejthet ki a különböző sejteken található receptorokon keresztül is. Ugyanis a makrofágokon, a dendritikus sejteken, a limfocitákon, a neutrofil sejteken, az eozinofil sejteken, a bazofil sejteken, az endotelsejteken és a hámsejteken is megtalálhatóak az $\alpha 7$ nikotinerger acetilkolin receptorok, és emellett a nikotinerger receptorok más altípusai is. Ezeknek az altípusoknak más-más a jelátviteli útja és a hatása.

Például az $\alpha 7$ nikotinerger receptorok expressziója a T-helper sejteken a sejtek aktiválódásakor növekszik, és hatására csökken a proinflammációs citokinek (TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-21, IL-22) termelése. Ez gátolja a proliferációt, a kemotaxist és a differenciálódást. Ezt a neuronális és non-neuronális hatást nevezik kolinerg gyulladáscsökkentő útvonalnak.

A tüdőben is kimutatták, hogy az acetilkolin aktiválva a gyulladáscsökkentő sejtek ezen receptorait, szupprimálja a nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B) aktivációt és a proinflammációs kemokinek és citokinek szekrécióját³¹. Rág-

csáló modellen a nikotin akut tüdőkárosodásban gyulladáscsökkentő hatást mutatott³². Mindezek miatt felmerült ezen útvonal befolyásolása szepszisben, de ez még preklinikai szinten van³³.

Nikotin és COVID-19

Kísérletes adatok alapján felmerült az a hipotézis, hogy a SARS-CoV-2 vírus bizonyos szekvenciái sorában négyöt aminosav azonos a kígyóméreg neurotoxinjával. Ily módon a vírus képes blokkolni a nikotinerger acetilkolin receptorokat, megakadályozva az acetilkolin ezúton érvényesülő gyulladáscsökkentő hatását³⁴. Ugyanakkor a kolinerg antiinflammációs útvonalat aktiválva, a nikotin kedvező hatású lehet³⁵, például meggátolhatja a citokinvihar kialakulását³⁶. Eddig még nem publikáltak konkrét adatokat arról, hogy az előbb említett mechanizmusok koronavírus-betegség esetén érvényesülnek-e, ha igen, akkor milyen mértékben, és van-e klinikai jelentőségük.

ÖSSZEFOGLALÓ

A közlemény a szakirodalmi adatok alapján összefoglalja, mit tudunk jelenleg a dohányzás és a koronavírus-betegség összefüggéseiről. Tárgyalja az esetleges hatást a megbetegedésre és annak súlyosságára, továbbá a lehetséges kórmechanizmusokat. Kitér az e-cigaretta kérdésre is, és részletezi a dohányfüst egyéb anyagain kívül a nikotin hatására vonatkozó ismereteinket. Hangsúlyozza, hogy a tudásunk hiányos, a kérdésre vonatkozó vizsgálatok folyamatosan nagy számban jelennek meg, és az információk turbulensen változnak. ■

IRODALOM

1. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Internal Emerg Med* 2020; 15: 845-852.
2. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020; 18: 20. DOI: <https://doi.org/10.18332/tid/119324>
3. Paleiron N, Mayet A, Marbac V, et al. Impact of tobacco smoking on the risk of COVID-19. A large scale retrospective cohort study. *Nicotine & Tobacco Res* <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab004>

4. Hopkinson NS, Rossi N, Moustafa JSE, et al. Current smoking and risk from COVID-19: results from a population symptom in over 2,4 million people. <https://doi.org/101101/2020.05.18.20105288>
5. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372-2374.
6. Israel A, Feldhamer E, Lahad A, et al. Smoking and the risk of COVID-19 in large observational population study. <https://doi.org/10.1101/2020.06.01.20118877>
7. Takagi H: Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could be a therapeutic option? *Internal Emerg Med* 2020; 15: 1601-1603.
8. Farsalinos K, Barbouni A, Poulas K, et al. Current smoking, former smoking, and adverse outcome among hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chron Dis* 2020; 11: 1-14.
9. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhair AM, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *PlosOne* 2020; 15: e0233147
10. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, et al. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 92: 1-12.
11. Gülsen A, Xigitbas BA, Uslu B, et al. The effect of smoking on COVID-19 symptom severity: Systematic review and meta-analysis. *Pulm Med* 2020; Article ID 7590207. <https://doi.org/10.1155/2020/7590207>
12. Patanavich R, Glantz SA. Smoking associated with COVID-19 progression: A meta-analysis. <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20063669>
13. Jiang C, Chedn O, Xie M. Smoking increases the risk of infectious diseases: A narrative review. *Tob Induc Dis* 2020; 18: 1-17.
14. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, et al. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: A potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *J Clin Med* 2020; 9(3): 841. doi: 10.3390/jcm9030841.
15. Cai G, Bossé Y, Xiao F et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(12): 1557-1559.
16. Smith JC, Sausville EL, Girish V, et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Develop Cell* 2020; 53: 514-529.
17. Stämpfli M, Anderson GP: How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(5): 377-84. doi: 10.1038/nri2530.
18. Hung YH, Hsieh WY, Hsieh JS, et al. Alternative roles of STAT3 and MAPK signaling pathways in the MMP-s activation and progression of lung injury induced by cigarette smoke exposure in ACE2 knockout mice. *Int J Biol Sci* 2016; 12: 454-465.
19. Kashyap VK, Dhasmanaq A, Massey A, et al. Smoking and COVID-19: Adding fuel to the flame. *Int J Mol Sci* 2020; 21(18): 6581. doi: 10.3390/ijms21186581
20. Salah HM, Sharma T, Mehta J. Smoking doubles the mortality risk in COVID-19: A meta-analysis of recent reports and potential mechanisms. *Cureus* 2020; 12: e10837: 1-6.
21. Usman MS, Siddigi TJ, Khan MS, et al. Is there a smoker's paradox in COVID-19? *BMJ Evid Based Med* 2020; bmjebm-2020-111492. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111492.
22. Rebuli ME, Glista-Baker E, Hoffmann JR, et al. Electronic-cigarette use alters nasal mucosal immune response to live-attenuated influenza virus. *Am J Respir Cell Molec Biol* 2021; 64: 126-137.
23. Zeng Z, Chen W, Moshensky A, et al. Cigarette smoke and nicotine-containing electronic-cigarette vapor downregulate lung WWOX expression, which is associated with increased severity of murine acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2021; 64: 89-99.
24. Kale D, Herbec A, Perski O, et al. Associations between vaping and COVID-19: cross-sectional findings from the HEBECO study. <https://doi.org/10.1101/2020.12.01.20241760>
25. Li D, Croft DP, Ossip DJ, et al. Are vapers more susceptible to COVID-19 infection? <https://doi.org/2020.05.05.20092379>
26. Gaiha SM, Cheng J, Halpern-Felsher B. Association between youth smoking, electronic cigarette use, and COVID-19. *J Adolescent Health* 2020; 67: 519-523.
27. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, et al. Nicotine and the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2018; 315(5): R895-R906.
28. Yue X. Nicotine downregulates the compensatory angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin type 2 receptor of the renin angiotensin system. *Ann Thor Soc* 2018; 15(Suppl 2): S126-S127.
29. Leung JM, Yang CX, Sin DD. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2. *Eur Respir J* 2020; 55(6): 2001261. doi: 10.1183/13993003.01261-2020.
30. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, et al. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? *Eur Respir J* 2020; 55(6): 2001116. doi: 10.1183/13993003.01116-2020
31. Yamada M, Ichinose M. The cholinergic antiinflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 40: 18-25.
32. Mabley J, Gordon S, Pachger P. Nicotine exerts an anti-inflammatory effect in a murine model of acute lung injury. *Inflammation* 2010; 34: 231-237.
33. Kanashiro A, Sonogo F, Ferreira RG, et al. Therapeutic potential and limitations of cholinergic antiinflammatory pathway in sepsis. *Pharmacol Res* 2017; 117: 1-8.
34. Farsalinos K, Niagura R, Le Housec J, et al. Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. *Toxicol Rep* 2020; 7: 658-663.
35. Tizabi Y, Getachew B, Copeland RL, et al. Nicotine and the nicotinic cholinergic system in COVID-19. *FEBS J* 2020; 287: 3656-3663.
36. Kloc M, Ghobrial RM, Kubiak JZ. How nicotine can inhibit cytokine storm in the lungs and prevent or lessen severity of COVID-19 infection? *Immunol Lett* 2020; 224: 28-29.