

吸菸行為與COVID-19感染 相關性文獻回顧

臺北榮民總醫院 ¹家庭醫學部 ²內科部臨床毒物與職業醫學科
楊博欽¹ 陳明心¹ 林譽家² 林明慧¹

前言

新冠肺炎(COVID-19)自2019年首次被發現以來，快速遍布全球，造成全世界人口大量的感染，部分感染病人進展至重症或死亡¹。截至2022年8月底，全球已經有近6億的確定病例數，以及約650萬的死亡病例數，死亡率約為1.08%。以台灣而言，截至2022年8月底，約有537萬名確診病例，其中約有9900名死亡病例²。高齡及原本就存在許多共病症的患者，例如呼吸道疾病、心血管疾病、糖尿病、高血壓、癌症等，被視為是感染COVID-19後進展至重症甚至死亡的高風險族群³。

吸菸對於COVID-19的影響可分為生物性與抽菸行為本身。吸菸對於呼吸道有直接的影響，吸菸會損害肺功能，也會導致肺部黏膜纖毛清除功能的障礙和肺部免疫功能下降，增加肺部感染的風險⁴。另外，吸菸可能影響氧化還原的平衡，並導致一些影響發炎反應的細胞激素(cytokines)的表現與釋放，例如TNF- α 、IL-6、IL-8等，進而導致更嚴重的發炎反應⁵。吸菸行為本身方面，世界衛生組織WHO曾指出，抽菸行為會增加手指與嘴唇的接觸，且會增加脫除口罩的機會，可能會增加新冠肺炎感染的機率⁶。因此，吸菸行為與COVID-19感染風險的關連性，以及有吸菸習慣的人，在感染COVID-19後是否更容易進展至重症或是死亡，值得深入探討。本文即整理回顧相關文獻，以更了解吸菸行為與COVID-19感染之相關性。

吸菸行為與COVID-19感染率

吸菸行為與造成COVID-19感染率增加相關性一直未獲得研究統計上的顯著意義⁷。甚至有學者提出假說：尼古丁會干擾ACE2(Angiotensin-converting enzyme 2)受體，從而阻止病毒進入細胞，使得目前正在吸菸的人，感染COVID-19的機會比一般人較低^{8,9}。然而，隨著全球確診人數增加，有更多的相關研究陸續關注於此議題，吸菸與COVID-19感染率的關係也愈加明朗。其中，近期最受注目的為2022年以英國生物樣本庫(UK Biobank)為資料來源的大規模的觀察型流行病學研究。

該篇研究共包含421,469位個案，其中1649位確診COVID-19感染，968位因COVID-19相關併發症住院，444位因COVID-19相關併發症死亡¹⁰。個案依據吸菸不同的程度，分為從未吸菸者(never smoker)、先前吸菸者(former smoker)、目前吸菸者(current smoker)。結果發現，先前吸菸者比從未吸菸者有較高的COVID-19感染率，校正年齡與性別後的OR為1.34 (95%CI 1.21-1.48)，而針對年齡、性別、種族、社會經濟狀況、身體質量指數、相關共病症校正後的OR為1.26 (95%CI 1.13-1.40)。然而，並沒有證據顯示目前吸菸者比從未吸菸者有較高的COVID-19感染率，校正年齡與性別後的OR為1.16 (95%CI 0.89-1.52)，而校正年齡、性別、種族、社會經濟狀況、身體質量指數、相關共病症後的OR為1.00 (95%CI 0.76-1.32)。進

一步將目前吸菸者分為輕度吸菸者（一天小於10支）、中度吸菸者（一天10-20支）、重度吸菸者（一天大於20支），則發現無論是輕度、中度、抑或是重度吸菸者，在校正年齡與性別後的OR[輕度吸菸者OR：1.28(95%CI 0.80-2.04)；中度吸菸者OR：1.27(95%CI 0.86-1.88)；重度吸菸者OR：0.90(0.52-1.56)]與校正年齡、性別、種族、社會經濟狀況、身體質量指數、相關共病症後的OR[輕度吸菸者OR：1.09(95%CI 0.67-1.77)；中度吸菸者OR：1.13(95%CI 0.76-1.69)；重度吸菸者OR：0.75(95%CI 0.42-1.33)]，相比於未吸菸者並未呈現出較高或較低的COVID-19感染率。

作者認為，傳統的觀察型流行病學研究較可能產生殘餘混雜(residual confounding)，導致不正確的因果關係判斷。因此，本篇研究亦使用孟德爾隨機化分析(Mendelian randomization analyses)，將基因這個變數列入考慮，以提供更完整全面的評估與判斷。孟德爾隨機化分析最常被用在研究成癮行為(例如吸菸或飲酒)，因為從觀察型流行病學研究中理解成癮行為的因果關係較困難，而孟德爾隨機化分析也被視為是能提供判斷成癮行為因果關係的更有力證據¹¹。GSCAN (GWAS and Sequencing Consortium of Alcohol and Nicotine Use)為一個國際遺傳協會統合分析聯盟，目標是匯總數百萬人的基因資料庫，並辨識出和特定行為相關的基因座¹²。本研究依據GSCAN資料庫辨識出的基因資料，從追蹤的個案中分辨出「開始吸菸」(smoking initiation)族群

和「吸菸劑量」(smoking heaviness)族群¹³，試圖從基因層面上預測這些基因表現對於COVID-19結果的影響。「開始吸菸」族群相關的基因和一生中曾吸菸超過100支、至少一個月每天抽菸、曾規則吸菸等條件相關，「吸菸劑量」則和每天吸菸的支數相關¹³。結果發現，從基因層面分析顯示，「開始吸菸」的基因表現與確診COVID-19感染的機率增加45%相關[OR：1.45 (95%CI 1.10-1.91)]；而「吸菸劑量」的基因表現則增加了151%的COVID-19確診機率[OR：2.51 (95%CI 1.20-5.24)]¹⁰。

整體而言，大規模的觀察型流行病學研究結果並未證實吸菸行為與COVID-19感染率增加之相關性，然而，根據孟德爾隨機化分析，預測「開始吸菸」和「吸菸劑量」相關的基因變異與COVID-19感染的風險有關，且風險較高。

吸菸行為與COVID-19重症風險

吸菸者在感染COVID-19後，是否較容易進展為重症，也是值得探討的問題。2021年有一篇系統性回顧與統合分析，回顧了46篇同儕審查的文獻¹⁴。此研究共包含22939名COVID-19的感染者，其中5421名(23.6%)曾經歷疾病進展，疾病進展的定義包含死亡、入住加護病房、需要呼吸器、較長的病毒排出(viral shedding)時間、嚴重呼吸窘迫(呼吸次數大於30次/分鐘，血氧濃度小於93%，氧合指標小於300 mmHg)等。所有病人中有2914名(12.7%)有吸菸史（包含先前吸菸與目前吸菸）。在所有吸菸者的感染者中，有33.5%的

病人經歷疾病進展；而非吸菸者的感染者中，僅21.9%的病人經歷疾病進展¹⁴。

經過統合分析，曾吸菸的COVID-19確診病患（包含先前吸菸與目前吸菸），疾病進展成重症的風險的確比較高，OR為1.59 (95%CI 1.33-1.89)。此外，曾吸菸的COVID-19確診病患（包含先前吸菸與目前吸菸），其疾病進展至死亡的風險亦比較高，OR為1.19 (95%CI 1.02-1.39)。另外，統合分析結果也發現，不管是在校正後與未校正的分析，曾吸菸對於COVID-19疾病進展的效果沒有顯著的差異，顯示吸菸對於COVID-19疾病進展是個獨立的危險因子¹⁴。

另外，本篇統合分析也發現，吸菸這個危險因子對於較年輕（小於45歲）的COVID-19確診病患，有較顯著的影響。較年輕族群的吸菸者進展至重症的機率較其他年長的年齡層高。過去另一研究也曾有類似結果，指出較年輕族群的吸菸確診COVID-19者，較容易進展至重症¹⁵。許多國家地區，COVID-19感染者年齡層大多較為年輕，因此這個問題也特別需要重視。至於電子菸是否對於COVID-19的感染與重症有影響，目前尚缺乏文獻佐證。然而，電子菸對於肺部免疫功能有與紙菸類似的不良影響¹⁶，且電子菸在較年輕族群使用較為廣泛¹⁷，因此，電子菸可能造成的風險與危害亦需重視並加以宣導，以增進年輕族群對於電子煙的認識並避免產生誤解¹⁸。

由以上文獻回顧可知，吸菸是一個COVID-19進展至重症的獨立危險因子，且對

於較年輕成人的影響較大。

吸菸行為與COVID-19死亡風險

至於吸菸者在感染COVID-19後，是否較容易死亡呢？2021年有一篇系統性回顧與統合分析，收錄分析73篇文獻，共9863,313位感染COVID-19的病人¹⁹。經過校正效應估計的結果發現，吸菸的確會造成感染COVID-19後的死亡風險增加，OR為1.19 (95%CI 1.12-1.27)¹⁹。其中有趣的是，若是單獨看先前吸菸者和從未吸菸者相比，則發現死亡風險顯著增加，OR為1.15 (95%CI 1.05-1.26)；然而若單獨看目前吸菸者和從未吸菸者相比，則發現死亡風險並沒有顯著增加，OR為1.06 (95%CI 0.90-1.26)¹⁹。可能的解釋為目前的抽菸狀態可能不一定能代表真正接觸菸品的時間與反應真正的身體健康狀況，先前吸菸者可能有較長的吸菸暴露史及較高比例的吸菸相關疾病，如心血管疾病和呼吸系統疾病。此外，疫情流行期間吸菸行為紀錄的不準確抑或是因疫情相關身心壓力引發的吸菸行為，皆可能影響分析結果。

前文所提到的英國的統合分析亦探討了吸菸行為與COVID-19死亡風險的關係，統合分析的結果亦發現，與從不吸菸者相比，有吸菸史的病人在感染COVID-19後，死亡風險增加顯著相關¹⁰。另外，與從不吸菸者相比，目前吸菸者的死亡風險增加更多，且死亡風險增加具有劑量效應。在校正年齡、性別、種族、社會經濟狀況、身體質量指數、相關共病症後，與不吸菸的COVID-19感染者相比，輕度吸菸者（一天小於10支）的死亡率OR為2.14

(95%CI 0.87-5.24)、中度吸菸者（一天10-20支）的死亡率OR為5.91 (95%CI 3.66-9.54)、重度吸菸者（一天大於20支）的死亡率OR為6.11 (95%CI 3.59-10.42)¹⁰。由此可知，吸菸行為與COVID-19死亡風險的增加相關，且具有劑量效應，吸菸量越大的人，其死亡風險將逐漸增加。

總結

經過一系列文獻回顧後，雖然吸菸行為與感染COVID-19的感染風險增加統計學上無顯著相關，但以孟德爾隨機化法分析後，具有「開始吸菸」與「重度吸菸」基因之族群，感染COVID-19的風險較高。此外，多篇研究文獻顯示，吸菸行為與感染COVID-19後重症風險增加顯著相關，並與感染COVID-19後死亡風險增加顯著相關，且吸菸量越大的人，其死亡風險將逐漸增加。根據世界衛生組織WHO公布的資料，也認為吸菸與COVID-19患者疾病嚴重程度和死亡率的增加密切相關²⁰。有鑑於與菸草使用和二手煙暴露相關的公認危害，WHO也建議吸菸者及早停止使用菸品。吸菸行為與COVID-19感染後的嚴重度相關性是受到全世界關注的公共衛生議題，我國政策制定者、醫師、公衛專家應該重視吸菸行為對於COVID-19感染所帶來的潛在風險危害，並採取有效提倡、鼓勵、落實戒菸的方法，以增進全民之健康。畢竟，COVID-19病毒流行至今，有效減少國人COVID-19重症率與死亡率的發生，才能降低疫情對臺灣社會、經濟、醫療體系之衝擊與影響，也更能確保全體國民安

然度過此病毒大流行的時代。

參考文獻

1. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports>. Accessed 4 Sep 2022.
2. 衛生福利部疾病管制署。 <https://www.cdc.gov.tw/> Accessed 4 Sep 2022.
3. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions>. Accessed 4 Sep 2022.
4. Arcavi L, Benowitz NL: Cigarette smoking and infection. Arch Intern Med 2004; 164(20): 2206-16.
5. Gülsen A, Yigitbas BA, Uslu B, et al: The effect of smoking on COVID-19 symptom severity: systematic review and meta-analysis. Pulm Med 2020; 2020: 7590207.
6. Coronavirus disease (COVID-19): Tobacco. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-tobacco> Accessed 4 Sep 2022.
7. Simons D, Shahab L, Brown J, et al: The

- association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction* 2021; 116(6): 1319-68.
8. Ward H, Atchison C, Whitaker M, et al: SARS-CoV-2 antibody prevalence in England following the first peak of the pandemic. *Nat Commun* 2021; 12(1): 905.
9. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al: Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; 106(19): 1503-11.
10. Clift AK, von Ende A, Tan PS, et al: Smoking and COVID-19 outcomes: an observational and Mendelian randomisation study using the UK Biobank cohort. *Thorax* 2022; 77(1): 65-73.
11. Katikireddi SV, Green MJ, Taylor AE, et al: Assessing causal relationships using genetic proxies for exposures: an introduction to Mendelian randomization. *Addiction* 2018; 113(4): 764-74.
12. Xu K, Li B, McGinnis KA, et al: Genome-wide association study of smoking trajectory and meta-analysis of smoking status in 842,000 individuals. *Nat Commun* 2020; 11(1): 5302.
13. Liu M, Jiang Y, Wedow R, et al: Association studies of up to 1.2 million individuals yield new insights into the genetic etiology of tobacco and alcohol use. *Nat Genet* 2019; 51(2): 237-44.
14. Patanavanich R, Glantz SA: Smoking is associated with worse outcomes of COVID-19 particularly among younger adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2021; 21(1): 1554.
15. Adams SH, Park MJ, Schaub JP, et al: Medical vulnerability of young adults to severe COVID-19 illness-data from the national health interview survey. *J Adolesc Health* 2020; 67(3): 362-8.
16. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, et al: What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; 366: 15275. Erratum in: *BMJ* 2019; 367: 15980.
17. Cullen KA, Gentzke AS, Sawdey MD, et al: e-Cigarette use among youth in the United States, 2019. *JAMA* 2019; 322(21): 2095-103.
18. McKelvey K, Baiocchi M, Halpern-Felsher B: Adolescents' and young adults' use and perceptions of pod-based electronic cigarettes. *JAMA Netw Open* 2018; 1(6): e183535.
19. Hou H, Li Y, Zhang P, et al: Smoking is independently associated with an increased risk for COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Nicotine Tob Res* 2021; 23(11): 1947-51. Smoking and COVID-19. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19> Accessed 4 Sep 2022. 🌐