Journal of Marine Medicine
Spring 2021, Volume 3, Issue 1
Pages: 13-20
10.30491/3.1.13

The Effect of Smoking on the Occurrence of COVID-19 and Comparison with Non-Smokers

Hassan Ghoshooni [1], Narges Marefati [2], Hedayat Sahraei [3,4], Mostafa Mahabadi [5 *]

[1] *Associate professor, Department of Physiology and Medical Physics, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[2] *Assistant professor, Department of Physiology and Medical Physics, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[3] *Professor, Department of Physiology and Medical Physics, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[4] *Professor, Neuroscience Research Center, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[5] *Assistant Professor, Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Received: 30 December 2020 **Accepted:** 19 January 2021

Abstract

It seems necessary to do any research on the new Coronavirus, SARS-CoV-2, or its mutant version, which causes acute respiratory syndrome by inducing cytokine storm in individuals and has imposed a great burden on the world during the last year. Smoking is one of the most important known risk factors for severe respiratory diseases and even death. According to studies, about 1.4 to 18% of COVID-19-induced hospitalizations are related to smokers, so both the upper and lower respiratory tract in smokers are more prone to COVID-19 infection. They are also more likely than non-smokers to have more severe respiratory symptoms from COVID-19. Therefore, in recent year, the main goal of researchers is to recommend prevention and treatment strategies for vulnerable people with underlying diseases.

This study aimed to investigate the mechanism of irreversible effects of smoking on the respiratory system and exacerbation of the emerging infectious disease COVID-19 and compare it with non-smokers.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, Acute Respiratory Disease, Cigarette Smoking, Cytokine Storm.

[Downloaded from mail.jmarmed.ir on 2026-09-19]

[DOI: 10.30491/3.1.13]

[*] **Corresponding author:** Mostafa Mahabadi, **Email**: m_mahabadi@razi.ac.ir
Address: Department of Virology, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

مجله طب دریا
دوره ۳، شماره ۱، بهار ۱۴۰۰
صفحات: ۲۰-۱۳
10.30491/3.1.13

تاثیر مصرف سیگار بر میزان ابتلا به کووید-۱۹ و مقایسه با افراد غیرسیگاری

حسن قشونی [۱]، نرگس معرفتی [۲]، هدایت صحرایی [۳،۴]، مصطفی مه آبادی [۵]*

[۱] دانشیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
[۲] استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
[۳] استاد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
[۴] استاد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
[۵] استادیار ویروس شناسی، گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۰/۱۰ **پذیرش مقاله:** ۱۳۹۹/۱۰/۳۰

چکیده

انجام هرگونه پژوهش، پیرامون کروناویروس جدید (SARS-CoV-2)، یا نوع جهش یافته آن که با القای طوفان سیتوکاینی (Cytokine storm) در افراد، منجر به بروز سندرم حاد تنفسی می‌شود و خسارات جانی و اقتصادی زیادی را در طی یک سال اخیر به دنیا تحمیل کرده، ضروری است. استعمال دخانیات یکی از مهمترین عوامل خطرساز شناخته شده در بروز بیماری‌های شدید دستگاه تنفسی و حتی مرگ ناشی از آن است. بر اساس مطالعات، حدود ۱/۴ تا ۱۸ درصد از بستری‌های ناشی از کووید-۱۹ متعلق به افراد سیگاری است، بطوریکه هم دستگاه تنفسی فوقانی و هم تحتانی در افراد سیگاری بیشتر تحت تاثیر عفونت ناشی از کووید-۱۹ قرار می‌گیرد. همچنین در این افراد نسبت به افراد غیرسیگاری، احتمال بروز علائم شدیدتر تنفسی ناشی از بیماری کووید-۱۹ بیشتر است. لذا در یک سال اخیر هدف اصلی محققان، ارائه توصیه راهکارهای پیشگیری‌کننده و درمانی برای افراد با بیماری‌های زمینه‌ای و در معرض خطر است.

مطالعه حاضر نیز در این راستا با هدف تعیین مکانیسم اثرات برگشت ناپذیر مصرف سیگار بر تشدید بیماری عفونی نوظهور کووید-۱۹ و مقایسه آن با میزان شیوع این بیماری در افراد غیرسیگاری بر روی سیستم تنفسی انجام گرفت.

کلیدواژه‌ها: کروناویروس، کووید-۱۹، سندرم حاد تنفسی، سیگار، طوفان سیتوکاینی

*نویسنده مسئول: **مصطفی مه آبادی**. پست الکترونیک: m_mahabadi@razi.ac.ir
آدرس: گروه میکروب شناسی و ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران.

[Downloaded from mail.jmarmed.ir on 2026-09-19]

[DOI: 10.30491/3.1.13]

مقدمه

از دسامبر سال ۲۰۱۹ که سازمان بهداشت جهانی (World Health Organization, WHO) اعلام کرد کروناویروس جدید یا بیماری کووید-۱۹ در شهر ووهان چین و سپس در سراسر جهان گسترش یافته است، تاکنون که بیش از ۱۳۵ میلیون نفر در دنیا آلوده شده‌اند و بیش از ۳ میلیون نفر فوت شده‌اند، مطالعات زیادی در مورد مکانیسم عملکرد این کروناویروس و اثرات آن بر سیستم تنفسی منتشر شده است (۱). کروناویروس SARS-CoV-2، از طریق اتصال گلیکوپروتئین‌های سطحی خود بنام اسپایک (Spike glycoproteins) به گیرنده ویژه سلولی بنام آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin converting enzyme 2, ACE2)، وارد سلول‌ها می‌شود. این آنزیم از گروه کینازها بوده و در نقاط مختلف بدن یافت می‌شود، اما بیشترین محل تجمع آن در اندوتلیوم مویرگ‌های ریه است. ویروس مذکور از طریق این گیرنده به سلول‌های اپیتلیال تنفسی ورود پیدا می‌کند. نتیجه یک مطالعه بر روی یک گروه از موش‌ها و یک گروه انسان، که هر دو گروه در معرض دود سیگار قرار داشته‌اند، حاکی از غلظت بالایی از گیرنده ACE2 در بدن آنها بود. همچنین بر اساس یک گزارش دیگر از مرکز کنترل بیماری‌های عفونی اروپا در ماه مارس ۲۰۱۹، بدن افراد سیگاری در مقایسه با افراد غیرسیگاری از غلظت بالاتری از آنزیم ACE2 برخوردار است و لذا نوع انسانی این گیرنده تحت عنوان hACE2 (Human ACE2) سبب می‌شود تا کروناویروس با سرعت بالاتری وارد سلول‌های ریه شود. غلظت بالای این آنزیم ممکن است با جذب تعداد زیاد ویروس و تحریک بیش از حد سیستم ایمنی بدن و ایجاد سطح بالایی از التهاب سیستمیک از طریق القای "طوفان سیتوکاینی" (Cytokine storm)، اثرات جبران ناپذیری را بر سیستم‌های بدن تحمیل کند (۲،۳). بنابراین، با در نظر گرفتن اثرات مخرب این ویروس بر اندام‌های مختلف بدن بویژه سیستم تنفسی، نگرانی در مورد افرادی که دارای بیماری‌های زمینه‌ای تنفسی هستند، از جمله افراد سیگاری طبیعی است (۴). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که افراد سیگاری بیشتر از افراد غیرسیگاری به آنفلوانزا یا مرس (MERS-CoV) مبتلا می‌شوند (۵،۶). مضافاً اینکه بسیاری از مطالعات بالینی منتشر شده در سال ۲۰۲۰ نیز نشان دادند که افراد سیگاری نسبت به افراد غیرسیگاری بیشتر در معرض خطر عفونت و عوارض ناشی از کووید-۱۹ هستند (۷). زمینه انتقال کروناویروس به افراد سیگاری بیشتر است، زیرا انگشتان فرد معتاد به سیگار در اثر تماس دست با دهان، چشم‌ها و بینی ناقل میلیون‌ها ویروس بوده که سبب انتقال سهل‌تر ویروس به این افراد است. در نتیجه سیگاری‌ها بیشتر در معرض بیماری کووید-۱۹ هستند (۸).

همچنین در این افراد با ایجاد بیماری‌های ریوی تنفسی، ظرفیت‌های واقعی و حیاتی ریه‌ها به شدت کاهش یافته و ریسک ابتلا به بیماری‌های کشنده افزایش می‌یابد (۹).

از سوی دیگر سیگار حاوی بیش از ۴۵۰۰ ماده سمی سرطان‌زا و جهش‌زا است (۱۰) که تأثیرات جبران‌ناپذیری را بر سیستم تنفسی و سپس سیستم ایمنی تحمیل می‌کند. یکی از این مواد سمی موجود در سیگار نیکوتین است که در دسته مواد شیمیایی روان‌گردان و اعتیادآور قرار دارد. این ماده به علت شباهت مولکولی با استیل کولین (Ach) در فضاهای سیناپسی آزاد می‌شود و جایگزین استیل کولین می‌گردد. با ادامه مصرف سیگار پس از مدتی گیرنده‌های شیمیایی نسبت به استیل کولین پاسخ نمی‌دهند و لذا انتقال پیام‌های عصبی مکرراً از طریق نیکوتین تکرار و انجام می‌شود و در ادامه با افزایش مصرف سیگار وابستگی و اعتیاد ایجاد می‌گردد که با ایجاد اثرات مخرب بر سیستم تنفسی و تضعیف سیستم ایمنی، زمینه عفونت‌زایی کروناویروس در داخل سلول‌ها آسان‌تر می‌گردد. نتایج تحقیقات محققین زیادی در مراکز مختلف از جمله سازمان بهداشت جهانی حاکی از آن است که کشیدن سیگار، قلیان، تنباکو موجب تضعیف سیستم تنفسی فرد معتاد می‌شود. لذا این فرضیه تقویت می‌گردد که سیگار کشیدن با سندرم حاد تنفسی ناشی از کروناویروس هم‌افزایی دارد. پژوهش‌های جدید نیز بیان می‌کنند، سیگار کشیدن باعث افزایش بیان گیرنده ACE2 می‌گردد (۱۱)، در نتیجه زمینه اتصال بهتر و بیشتر ویروس به سلول ایجاد شده که نتیجه آن عفونت‌زایی شدیدتر کووید- ۱۹ با تضعیف سیستم ایمنی است (۱۲).

لذا، در شرایطی که جهان در حال نگرانی و اضطرار است و نیاز به ارائه راه‌حل‌های ممکن برای جلوگیری و درمان این پدیده نوظهور دارد، بررسی مکانیسم‌های احتمالی ورود کروناویروس و مکانیسم عملکرد عفونت‌زایی آن برای پیشگیری یا درمان افراد در معرض آسیب تنفسی مثل افراد سیگاری ضروری به نظر می‌رسد. در این مطالعه مروری، به بررسی مکانیسم اثر دود سیگار بر میزان ابتلا به کووید-۱۹ پرداخته شده و اشاره‌ای نیز به وجود بعضی از تناقضات گردیده است.

روش‌ها

در مطالعه مروری حاضر در مورد ارتباط کووید-۱۹ و استعمال دخانیات یا سیگار کشیدن، جستجوی مطالعات چاپ شده از دسامبر ۲۰۱۹ تا دسامبر ۲۰۲۰ انجام شد و مطالعات مرتبط انتخاب گردیدند. همچنین در مورد مکانیسم اثرات سیگار کشیدن بر سلول‌های اپیتلیال ریوی از مقالاتی دیگر از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ نیز استفاده شد. تمام منابع آنلاین مطالعه حاضر شامل مقالات اصیل پژوهشی و مروری بودند که در پایگاه‌های اطلاعاتی " ISI Web of Knowledge"، "Medline"، "PubMed"، "Scopus" و "Google Scholar" به چاپ رسیدند. برای این منظور، از کلمات کلیدی مناسب با موضوع مورد مطالعه مانند "سیگار کشیدن"، "دود سیگار"، "نیکوتین"، "تنباکو"، "کووید-۱۹" و "ACE2" "کروناویروس- SARS-CoV-2" استفاده شد.

[Downloaded from mail.jmarmed.ir on 2026-09-19]

[DOI: 10.30491/3.1.13]

نتایج و بحث

تأثیر دود سیگار بر ورود کروناویروس به اپیتلیوم تنفسی

بررسی‌های سیتولوژی و تجزیه و تحلیل‌های حاصل از تکنیک میکروواری (Microarray) سلول‌های اپیتلیوم راه‌های هوایی انسانی یا سلول‌های پنوموسیت نوع ۲ (Pneumocyte type 2) نشان داده که میزان سطح بیان ژن و همچنین فعالیت پروتئین ACE2 در افرادی که سیگار می‌کشند، به طور قابل توجهی بالاتر از افراد غیرسیگاری است (۱،۱۳). نتایج این مطالعات با مطالعات حیوانی نیز مطابقت دارد (۱۴). در مقابل، برخی از مطالعات قبلی حکایت از آن دارند که افزایش سطح بیان ACE2، با کاهش آسیب‌های ریوی در مدل موشی ارتباط دارد (۱۵). اما در مورد عفونت‌زایی کروناویروس قضیه کاملاً متفاوت است. کروناویروس مانند بعضی از ویروس‌های خانواده سارس (SARS-CoV) به گیرنده ACE2 که بعنوان یک گیرنده ورودی برای ویروس عمل می‌کند، متصل شده و از طریق مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (Angiotensin II) به آنژیوتانسین ۱– ۷ (Angiotensin 1-7) یا همان ACE2 منجر به معکوس کردن اثرات مفید ACE2 بر حفاظت از آسیب‌های ریوی می‌گردد (۱۶،۱۷). بنابراین اگر میزان بیان پروتئین‌های ACE2 به هر دلیلی روی سطح سلول‌های اپیتلیال تنفسی افزایش یابد، احتمال اشغال شدن این گیرنده‌ها با کروناویروس نیز افزایش یافته که خود سبب افزایش ورود ویروس به سلول‌های اپیتلیال تنفسی می‌شود و لذا احتمال القای آلودگی ویروس نیز تشدید می‌گردد. از آنجایی که دود سیگار سبب افزایش بیان ACE2 می‌گردد، پس افراد سیگاری بیشتر مستعد التهاب ریوی یا نارسایی تنفسی ناشی از کووید–۱۹ هستند (۱۸). در مقابل، نتایج یک مطالعه در مورد بیماران چینی توسط محققان فرانسوی و ایتالیایی، مبنی بر مشاهده آسیب کمتر در سیستم تنفسی ناشی از دود سیگار در مقایسه با افراد غیرسیگاری گزارش شده و یاد آور شده است، نیکوتین موجود در دود سیگار به گیرنده‌های ACE2 متصل شده و سبب تخریب سلول و عدم امکان ورود کروناویروس به داخل سلول می‌شود و خود ویروس نیز منهدم می‌گردد. همچنین اشاره شده است که چسب نیکوتین می‌تواند آلودگی حاصل از کووید–۱۹ را کاهش داده و میزان مراجعه این افراد به مراکز درمانی را کاهش دهد (۱۹). البته به نظر می‌رسد این یافته‌ها چندان قابل استناد نباشد، زیرا در تناقض با عملکرد پایه‌ای و بنیادی گیرنده‌های ACE2 و چگونگی تعامل آن با ویروس و ورود ویروس به داخل سلول است. از سوی دیگر نیکوتین و چسب نیکوتین ماده‌ای سمی بوده و با مصرف هر یک نخ سیگار مقدار قابل توجهی از نیکوتین در مقیاس میلی‌گرم وارد بدن می‌شود و با فرض اینکه نیکوتین بتواند مانع ورود ویروس به داخل بدن شود، اما بدن را مستعد دریافت عفونت می‌کند و در بستر سلولی، سبب راه اندازی و تحریک لجام گسیخته سیستم ایمنی می‌گردد. تحریک این سیستم نیز با القای طوفان سیتوکاینی با شدت بیشتر سبب وخامت حال عمومی بیمار آلوده به ویروس می‌شود. نتایج داده های تحقیق شولتزر و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان داد که افراد سیگاری خیلی بیشتر به کووید–۱۹ و عفونت‌های تنفسی و بیماری‌های ریوی مبتلا می‌شوند، زیرا این ویروس سبب تحریک بیشتر گیرنده‌های سلولی شده و با سهولت بیشتری وارد سلول می‌شود (۲۰). همچنین تمام محققان معتقدند افرادی که معتاد به سیگار هستند، در گروه پرخطر در برابر کروناویروس قرار داشته و سیستم ریوی آنها کاملاً آسیب پذیر است.

مطالعات نشان داده که پروتئین‌های ACE2 علاوه بر اینکه در سطح سلول‌های آلوئولار نوع ۲ (Alveolar type II cells) حضور دارند (۲۱)، می‌توانند در سطح سلول‌های دیگر موجود در مجاری و اپیتلیوم ترشحی انشعابات مجاری سیستم تنفسی مانند سلول‌های جامی شکل (Goblet cells) نیز بیان شوند (۲۲)، که در مطالعات پیرامون عفونت‌زایی SARS-CoV-2 کمتر به آنها پرداخته شده است. اوسان و همکاران میزان بیان ACE2 را در مدل التهاب‌زایی کووید–۱۹ بر اپیتلیوم مجاری تنفسی بیماران دچار انسداد مزمن ریوی (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) که ناشی از سیگار کشیدن بود ارزیابی کردند. آنها دریافتند که تکثیر و هایپرپلازی (Hyperplasia) سلول‌های جامی شکل به همراه افزایش بیان ACE2 در افراد آلوده شده به کووید–۱۹ که از قبل دچار COPD ناشی از مصرف سیگار بودند، به میزان بیشتری نسبت به گروه سالم مشاهده می‌شود. بنابراین این احتمال بوجود می‌آید که هدف‌گیری و تکثیر ویروس‌ها از طریق سلول‌های جامی شکل که با میزان بالایی از ACE2 بیان شده نیز افزایش می‌یابد (۲۳). پس سلول‌های جامی شکل ممکن است هدف جدیدی از عفونت کووید–۱۹ در اپیتلیوم تنفسی باشند.

هائو و همکاران نیز دریافتند که سلول‌های دیگر اپیتلیوم تنفسی مانند سلول‌های کلاب (Club cells) نیز می‌توانند ACE2 را بیان کنند، اما این افزایش بیان به نحوی کارآمد برای ورود ویروس صورت نمی‌گیرد. در نتیجه علاوه بر اپیتلیوم تنفسی تنها سلول‌های جامی شکل قادر به ایجاد آلودگی به SARS-CoV-2 هستند (۲۴). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که افزایش کارآمد ACE2 مرتبط با عفونت‌زایی کروناویروس است.

علاوه بر ACE2، کوفاکتورهای دیگری نیز برای ورود کروناویروس به سلول‌های اپیتلیوم تنفسی مورد نیاز است که بدون آنها ویروس نمی‌تواند به درون سلول راه یابد. سرین پروتئاز داخل غشایی از نوع ۲ (Transmembrane Serine Protease 2, TMPRSS2) که در سلول‌های اپیتلیال ریه‌ها، پروستات و بسیاری از بافت‌های دیگر بیان می‌شود، یک فاکتور میزبان ضروری برای ورود کروناویروس به سلول‌های هدف است (۲۵). وینسکی و همکاران نشان دادند که سطح mRNA کوفاکتور TMPRSS2 موجود در سلول‌های اپیتلیال برونش در افراد سیگاری به طور

[Downloaded from mail.jmarmed.ir on 2026-09-19]

[DOI: 10.30491/3.1.13]

معنی‌داری بیشتر از افراد غیرسیگاری است. بنابراین این وضعیت ممکن است آنها را در معرض خطر بیشتر عفونت با SARS-CoV-2 یا همان کووید-۱۹ قرار دهد (۲۶). جالب است که سلول‌های کلابی که ACE2 را به میزان پایین بیان می‌کنند به دلیل عدم بیان پروتئین کمکی ورود ویروس یا TMPRSS2 نیز در ورود ویروس‌ها به مخاط دستگاه تنفسی ناکارآمد هستند (۲۴). از آنجا که اگر بیان این کوفاکتورها توسط داروهای فارماکولوژیک مهار شود، ورود ویروس به سلول نیز کاهش می‌یابد، بنابراین TMPRSS2 به طور جدی بعنوان یک هدف جذاب و پتانسیل جدید برای درمان ضد ویروسی SARS-CoV-2 می‌تواند مورد بررسی و استفاده قرار گیرند.

گلیکوپروتئین‌های اسپایک کروناویروس SARS-CoV-2 دارای یک محل برش برای پروتئینی بنام فورین (Furin) هستند که عمدتاً مسئول الحاق یا همجوشی (Fusion) غشای ویروس با غشای سلول میزبان است. این محل در سایر ویروس‌های خانواده کرونا وجود ندارد؛ بنابراین این ویژگی منحصر به فرد به کروناویروس جدید این امکان را می‌دهد که از طریق الحاق با غشای میزبان نیز بتواند وارد سلول‌های هدف گردد و منجر به عفونت‌زایی شود (۲۷). لازم به ذکر است که در افراد سیگاری مقدار پروتئین فورین نیز افزایش می‌یابد که با تشدید عفونت‌زایی ویروس در سیستم تنفسی این افراد همراه است (۲۸).

از مطالب فوق می‌توان نتیجه گرفت در افرادی که سیگار می‌کشند به دلیل افزایش بیان پروتئین ACE2 و نیز افزایش کوفاکتورهای ضروری برای ورود ویروس همانند TMPRSS2 و Furin، احتمال بالاتری برای ورود کروناویروس به اپیتلیوم تنفسی وجود دارد که این حالت امکان ابتلای آنها را به عفونت حاد تنفسی ناشی از کروناویروس بالا می‌برد.

تاثیر دود سیگار بر عفونت‌زایی کووید-۱۹

گیرنده‌های استیل‌کولینی نیکوتین (7α nAChRs) بر سطح سلول‌های اپیتلیالی کیسه‌های هوایی نوع ۲، ماکروفاژهای ریوی، اپیتلیوم برونش‌ها و سلول‌های اندوتلیال ریوی وجود دارند (۲۹-۳۱) که در حالت معمول با جلوگیری از تولید سیتوکاین‌های التهابی منجر به حفاظت بافتی می‌گردند (۳۲).

در فردی که سابقه استعمال سیگار دارد و مبتلا به کووید-۱۹ شده است، تعامل کروناویروس با نیکوتین موجود در دود سیگار، باالنس ضد التهابی نیکوتین را در بدن برهم می‌زند و با اثر معکوس بر گیرنده‌های استیل کولینی خود منجر به افزایش فعالیت محور تولیدکننده آنژیوتانسین نوع ۲ یا ACE2/ATΠ/AT1 (۳۱)، تحریک ماکروفاژهای ریوی (۳۱) و بالتبع افزایش بیان فاکتور نسخه‌برداری هسته‌ای κB (Nuclear Factor kappa B, NFκB) می‌شود. فاکتور NFκB نقش مهمی در افزایش رونویسی از سیتوکاین‌های التهاب‌زا همچون اینترلوکین‌های ۱ بتا و ۶ (Interleukins, IL-1β, 6) و فاکتور نکروز توموری آلفا (Tumor necrosis factor α, TNF-α) دارد که با القای استرس اکسیداتیو آسیب به اپیتلیوم تنفسی را در پی خواهد داشت (۳۲،۳۳).

همچنین نیکوتین موجود در سیگار، در افراد مبتلا به کووید-۱۹ منجر به کاهش فعالیت مسیر تولید آنژیوتانسین ۷-۱ یا ACE2/AT(1–7)/Mas receptor نیز می‌شود. لازم به ذکر است که متاسفانه پس از ورود کروناویروس از طریق گیرنده ACE2 به داخل سلول‌های تنفسی، هم خود ویروس و هم نیکوتین موجود در دود سیگار فعالیت مسیر تولید آنژیوتانسین ۷-۱ را که از طریق مهار مسیر ACE/ATΠ/AT1 منجر به کاهش تولید سیتوکاین‌های التهاب زا و استرس اکسیداتیو می‌شود، کاهش می‌دهند (۳۴) که از این طریق منجر به بروز التهاب شدید می‌گردند (۳۲, ۳۵).

از طرف دیگر در افراد مصرف کننده سیگار گیرنده‌های استیل کولینی نیکوتین (7α nAChRs) نیز باعث افزایش بیان ACE2 شده (۳۴،۳۶) که خود منجر به افزایش ورود کروناویروس به داخل سلول‌های اپیتلیالی و تکثیر آنها می‌شود و باعث بوجود آمدن ویروس‌های جدید و تولید و ترشح پروتئین‌های مرتبط با ویروس از سلول آلوده می‌گردد که نهایتاً این امر باعث القای وقایع مولکولی جدیدی می‌شود (۳). پس از شناسایی ویروس‌ها توسط ماکروفاژهای کیسه‌های هوایی مجاور، مکانیسم‌های پی در پی بصورت آبشاری از نوع مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک فعال می‌شوند. این مکانیسم‌ها در نهایت منجر به تولید بیش از حد یک سری از مواد التهاب‌زا مانند سیتوکاین‌ها و کموکاین‌های (Chemokines) پیش التهابی زیادی از جمله IL-2، IL-7 و TNF-α و پروتئین‌های التهابی ماکروفاژ ۱ آلفا (Macrophage inflammatory protein 1α, MIPIα) و MIPI1β می‌شوند و این پروتئین‌ها در فراخوانی سلول‌های ایمنی دیگر و ایجاد التهاب شدیدتر که علت ایجاد طوفان سیتوکاینی است، مشارکت دارند (۱۱). لذا از آنجایی که سیگار کشیدن شدت پاسخ التهابی مرتبط با کووید-۱۹ را افزایش می‌دهد، بنابراین افراد سیگاری با شدت بیشتری نسبت به عفونت ناشی از کووید-۱۹ واکنش نشان می‌دهند (۳۷).

بر اساس مطالعات و مقالات جدید، سطح نیتریک اکساید (Nitric oxide, NO) خون هم بواسطه استعمال سیگار و هم بواسطه تحریک گیرنده‌های استیل کولینی نیکوتین که توسط نیکوتین موجود در دود سیگار تحریک شده‌اند، بالا می‌رود (۳۸). NO در غلظت‌های فیزیولوژیک، خود بعنوان عامل ضد التهابی و مهارکننده سیستم ایمنی عمل می‌کند و یک ماده سمی برای میکروارگانیسم‌های مهاجم و ایجادکننده عفونت محسوب می‌شود (۳۹). در صورت مواجه فرد با کروناویروس، NO با تحریک افزایش زنش مژک‌های تنفسی، تحریک ترشح موکوس، القای اثرات

[Downloaded from mail.jmarmed.ir on 2026-09-19]

[DOI: 10.30491/3.1.13]

ضدمیکروبی، گشاد کردن برونش‌ها و افزایش اکسیژن‌رسانی، منجر به کاهش حضور کروناویروس در سیستم تنفسی می‌گردد (۴۰).

هنگامی‌که در اثر استعمال مکرر سیگار سطح NO به سمت غلظت‌های پاتوفیزیولوژیک میل می‌کند، علاوه بر اینکه با مهار فعالیت‌های ضد ویروسی اپیتلیوم تنفسی، منجر به افزایش حضور و ورود کروناویروس به قسمت‌های فوقانی و تحتانی سیستم تنفسی می‌شود (۴۰)، همچنین می‌تواند بعنوان یک عامل پیش التهابی عمل کرده و پاسخ‌های التهابی را تشدید کند. در سیستم ایمنی و فرآیندهای التهابی عمده توجه معطوف به آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القایی (Inducible nitric oxide synthase, iNOS) بعنوان ایزوفرم احتمالی درگیر در پاسخ‌های ایمنی و التهابی است. تولید بیش از حد نیتریک اکساید توسط آنزیم iNOS، در هنگام التهاب، فی نفسه و ذاتا سمی است، چرا که تولید بیش از حد نیتریک اکساید توسط این آنزیم منجر به غیرفعال شدن آنزیم‌های زنجیره تنفسی در میتوکندری‌ها و القای مرگ سلولی می‌شود (۴۱).

از مطالب فوق می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد، که نیکوتین موجود در سیگار به دلیل افزایش بیان پروتئین ACE2 و نیز افزایش ورود ویروس و افزایش فعالیت محور التهاب‌زای ACE/ATII/AT1 و کاهش فعالیت محور ضد التهابی Mass receptor /ACE2/AT(1-7) شانس بالاتری را برای تشدید بروز طوفان سیتوکاینی ناشی از کروناویروس در اپیتلیوم تنفسی بوجود می‌آورد و لذا نمی‌توان نقش دیگری را در جهت کاهش میزان ابتلا بیماران کووید-۱۹ در افراد سیگاری متصور بود.

از طرف دیگر وجود ترکیباتی سمی مانند سرب در دود سیگار نیز باعث افزایش پاسخ اجزای درگیر در تحریک سیستم ایمنی همچون سلول‌های لنفوسیت تی کمک‌کننده (Lymphocytes T helper 2) می‌شوند که با افزایش ترشح سایر سیتوکاین‌های التهابی مانند اینترفرون گاما (Interferon gamma, IF-γ)، اینترلوکین ۱ و ۱۲ (IL-1,12) و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α) باعث بروز التهاب و تحریک سیستم ایمنی می‌گردند (۴۲). لذا اثر سینرژیک التهاب‌زایی سرب با اثر التهاب‌زایی کروناویروس به دلیل افزایش ورود ویروس از طریق گیرنده‌های ACE2 که توسط نیکوتین موجود در سیگار القا شده است، منجر به بروز هرچه شدیدتر طوفان سیتوکاینی و تحریک شدید سیستم ایمنی و نهایتاً عوارض جبران ناپذیر به ریه خواهد شد.

سایر مطالعات انجام شده نشان داده‌اند، در افرادی که به صورت طولانی‌مدت سیگار مصرف می‌کنند، سلول‌های اپیتلیال کیسه‌های هوایی؛ مدیاتورهای التهابی همچون سیتوکاین‌ها و کموکاین‌ها (۴۳) را به همراه انواع پروتئازها همچون کاسپاز ۳، ۷ و ۹ (Caspase 3, 7 and 9) ترشح می‌کنند که با القای التهاب مزمن، منجر به آپوپتوز شدن سلول‌های اپیتلیال و تخریب پیش‌رونده پارانشیم ریه و القای پاتوژنز سیگار و التهاب‌زایی بیشتر می‌گردد (۴۴،۴۵). کروناویروس نیز با ورود به سلول‌های پارانشیم ریه و تخریب کردن آنها پس از تکثیر باعث تحریک بیشتر سیستم ایمنی می‌شود و بنابراین هم تخریب سلول‌ها و هم التهاب ناشی از تخریب سلول‌های پارانشیم ریه تشدید می‌گردد که اثرات مخربی را به همراه خواهد داشت (۲). لذا در افراد سیگاری دود سیگار همچون هیزم، آتش التهاب و تخریب سلول‌های پارانشیمی را مشتعل‌تر می‌سازد.

نتیجه‌گیری

مطالعه مروری حاضر نشان داد که شانس ابتلا به اثرات زیان‌بار تنفسی یا حتی مرگ ناشی از کووید-۱۹ در افرادی که سیگار می‌کشند، بسیار بیشتر از افراد غیرسیگاری است. چرا که دود سیگار بواسطه وجود مواد سمی سبب افزایش بیان رسپتور ویژه ورود کروناویروس یا ACE2 بر سطح اپیتلیوم تنفسی همچون اپیتلیوم پوشاننده راه‌ها و کیسه‌های هوایی خواهد شد؛ لذا احتمال ورود کروناویروس و تشدید اثرات تحریک کنندگی سیستم ایمنی توسط آن، در افراد سیگاری که بواسطه سیگار، سیستم ایمنی در آنها تحریک شده است، افزایش می‌یابد که منجر به بروز هرچه شدیدتر طوفان سیتوکاینی و نیز تخریب بیشتر سلول‌های اپیتلیالی می‌گردد که در نهایت با از بین رفتن مکانیسم‌های تثبیت کننده هومئوستاز بدن، سبب تشدید عفونت و وخامت وضعیت فرد می‌گردد. پس به‌نظر می‌رسد بعنوان یک هشدار لازم است گوشزد شود سیگار کشیدن می‌تواند سبب افزایش مرگ‌ومیر در افراد مبتلا به کووید-۱۹ گردد. بنابراین در شرایطی که جهان در معرض همه‌گیری ابتلا به این ویروس مرموز نوظهور جهانی قرار دارد، ارائه مکانیسم‌های اثر، ارائه پیش‌آگاهی‌های هشداردهنده و لازم مانند لزوم ترک سیگار، ارائه انگیزه‌های بهداشتی، حمایت‌های اقتصادی و مالی جوامع بشری از سوی دولت‌ها و یا سازمانهای مردم نهاد و ارائه راه‌کارهای مناسب علمی و بهداشتی جهت ترک موفق سیگار در افراد درگیر، برای کاهش احتمال خطر ابتلا به کووید-۱۹ و افزایش مدت زنده ماندن (طول عمر) ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

[Downloaded from mail.jmarmed.ir on 2026-09-19]

[DOI: 10.30491/3.1.13]

منابع

1. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett T-L, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. European Respiratory Journal. 2020;55(5). doi:10.1183/13993003.00688-2020
2. Meftahi GH, Jangravi Z, Sahraei H, Bahari Z. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of "inflame-aging". Inflammation Research. 2020:1-15. doi:10.1007/s00011-020-01372-8
3. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. American journal of respiratory and critical care medicine. 2020. doi:10.1164/rccm.202003-0693LE
4. Lapperre TS, Postma DS, Gosman MM, Snoeck-Stroband JB, ten Hacken NH, Hiemstra PS, et al. Relation between duration of smoking cessation and bronchial inflammation in COPD. Thorax. 2006;61(2):115-21. doi:10.1136/thx.2005.040519
5. Park J-E, Jung S, Kim A. MERS transmission and risk factors: a systematic review. BMC Public Health. 2018;18(1):574. doi:10.1186/s12889-018-5484-8
6. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. Archives of internal medicine. 2004;164 (20):2206-16. doi:10.1001/archinte.164.20.2206
7. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tobacco induced diseases. 2020;18. doi:10.18332/tid/119324
8. Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, Vohra F. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2020;36(COVID19-S4). doi:10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2739
9. Boulet L-P, Catherine L, Francine A, Guy C, Descary MC, Francine D. Smoking and asthma: clinical and radiologic features, lung function, and airway inflammation. Chest. 2006;129(3):661-8. doi:10.1378/chest.129.3.661
10. Rennard SI. Cigarette smoke in research. American journal of respiratory cell and molecular biology. 2004;31(5):479-80. doi:10.1165/rcmb.F284
11. Kashyap VK, Dhasmana A, Massey A, Kotnala S, Zafar N, Jaggi M, et al. Smoking and COVID-19: Adding Fuel to the Flame. International journal of molecular sciences. 2020;21(18):6581. doi:10.3390/ijms21186581
12. Mehta H, Nazzal K, Sadikot R. Cigarette smoking and innate immunity. Inflammation Research. 2008; 57(11):497-503. doi:10.1007/s00011-008-8078-6
13. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020. doi:10.3390/jcm9030841
14. Hung Y-H, Hsieh W-Y, Hsieh J-S, Liu C, Tsai C-H, Lu L-C, et al. Alternative roles of STAT3 and MAPK signaling pathways in the MMPs activation and progression of lung injury induced by cigarette smoke exposure in ACE2 knockout mice. International journal of biological sciences. 2016; 12(4):454. doi:10.7150/ijbs.13379
15. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005;436 (7047):112-6. doi:10.1038/nature03712
16. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nature medicine. 2005;11(8):875-9. doi:10.1038/nm1267
17. Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. Autoimmunity Reviews. 2020; 19 (6):1025336. doi:10.1016/j.autrev.2020.102536
18. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, et al. The ACE-2 in COVID-19: foe or friend? Hormone and Metabolic Research. 2020;52(5):257. doi:10.1055/a-1155-0501
19. Miyara M, Tubach F, Pourcher V, Morelot-Panzini C, Pernet J, Haroche J. Low rate of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. Qeios Published online May. 2020;9. doi:10.32388/WPP19W.4
20. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(11):1106-20. doi:10.1016/S2213-2600(20)30415-X
21. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE 2 and TMPRSS 2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. The EMBO journal. 2020;39(10):e105114. doi:10.15252/embj.20105114
22. Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL, Pickles RJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. Journal of virology. 2005;79(24):15511-24. doi:10.1128/JVI.79.24.15511-15524.2005
23. Osan JK, Talukdar SN, Feldmann F, DeMontigny BA, Jerome K, Bailey KL, et al. Goblet Cell Hyperplasia Increases SARS-CoV-2 Infection in COPD. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.11.11.379099
24. Hao S, Ning K, Kuz CA, Vorhies K, Yan Z, Qiu J. Long-Term Modeling of SARS-CoV-2 Infection of In Vitro Cultured Polarized Human Airway Epithelium. Mbio. 2020;11(6). doi:10.1128/mBio.02852-20
25. Jankun J. COVID-19 pandemic; transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) inhibitors as potential

[Downloaded from mail.jmarmed.ir on 2026-09-19]

[DOI: 10.30491/3.1.13]

drugs. Translation: The University of Toledo Journal of Medical Sciences. 2020;7:1-5. doi:10.46570/utjms.vol7-2020-361
26. Voinsky I, Gurwitz D. Smoking and COVID-19: Similar bronchial ACE2 and TMPRSS2 expression and higher TMPRSS4 expression in current versus never smokers. Drug development research. 2020; 81(8):1073-80. doi:10.1002/ddr.21729
27. Wu C, Zheng M, Yang Y, Gu X, Yang K, Li M, et al. Furin: A Potential Therapeutic Target for COVID-19. Iscience. 2020;23(10):101642. doi:10.1016/j.isci.2020.101642
28. Matusiak M, Schürch CM. Expression of SARS-CoV-2 entry receptors in the respiratory tract of healthy individuals, smokers and asthmatics. Respiratory research. 2020;21(1):1-6. doi:10.1186/s12931-020-01521-x
29. Wang Y, Pereira E, Maus A, Ostlie N, Navaneetham D, Lei S, et al. Human bronchial epithelial and endothelial cells express α7 nicotinic acetylcholine receptors. Molecular Pharmacology. 2001; 60(6):1201-9. doi:10.1124/mol.60.6.1201
30. Conti-Fine BM, Navaneetham D, Lei S, Maus AD. Neuronal nicotinic receptors in non-neuronal cells: new mediators of tobacco toxicity? European journal of pharmacology. 2000;393(1-3):279-94. doi:10.1016/S0014-2999(00)00036-4
31. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Yue X. Nicotine and the renin-angiotensin system. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2018;315(5):R895-R906. doi:10.1152/ajpregu.00099.2018
32. Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, Barbouni A, Tsatsakis A, Kouretas D, et al. Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. Toxicology Reports. 2020. doi:10.32388/JFLAE3
33. Farsalinos K, Eliopoulos E, Leonidas DD, Papadopoulos GE, Tzartos S, Poulas K. Nicotinic cholinergic system and COVID-19: in silico identification of an interaction between SARS-CoV-2 and nicotinic receptors with potential therapeutic targeting implications. International journal of molecular sciences. 2020;21(16):5807. doi:10.3390/ijms21165807
34. Sifat AE, Nozohouri S, Villalba H, Vaidya B, Abbruscato TJ. The Role of Smoking and Nicotine in the Transmission and Pathogenesis of COVID-19. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2020; 375(3):509-498. doi:10.1124/jpet.120.000170
35. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, Malavolta M, Tomino C, Maggi F. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? European Respiratory Journal. 2020;55(6). doi:10.1183/13993003.01116-2020
36. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. Journal of autoimmunity. 2020:102463. doi:10.1016/j.jaut.2020.102463
37. Maremanda KP, Sundar IK, Li D, Rahman I. Age-dependent assessment of genes involved in cellular senescence, telomere, and mitochondrial pathways in human lung tissue of smokers, COPD, and IPF: Associations With SARS-CoV-2 COVID-19 ACE2-TMPRSS2-Furin-DPP4 Axis. Frontiers in pharmacology. 2020;11:1356. doi:10.3389/fphar.2020.584637
38. Vleeming W, Rambali B, Opperhuizen A. The role of nitric oxide in cigarette smoking and nicotine addiction. Nicotine & tobacco research. 2002;4(3):341-8. doi:10.1080/14622200210142724
39. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. International immunopharmacology. 2001;1(8):1397-406. doi:10.1016/S1567-5769(01)00086-8
40. Martel J, Ko Y-F, Young JD, Ojcius DM. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19. 2020. doi:10.1016/j.micinf.2020.05.002
41. Dias-Junior CA, Cau SBdA, Tanus-Santos JE. Role of nitric oxide in the control of the pulmonary circulation: physiological, pathophysiological, and therapeutic implications. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2008;34(6):412-9. doi:10.1590/S1806-37132008000600012
42. Boskabady M, Marefati N, Farkhondeh T, Shakeri F, Farshbaf A, Boskabady MH. The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. Environment international. 2018;120:404-20. doi:10.1016/j.envint.2018.08.013
43. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels R. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. European Respiratory Journal. 2003; 22(4):672-88. doi:10.1183/09031936.03.00040703
44. Demedts IK, Demoor T, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. Respiratory research. 2006;7(1):1-10. doi:10.1186/1465-9921-7-53
45. Imai K, Mercer B, Schulman L, Sonett J, D'Armiento J. Correlation of lung surface area to apoptosis and proliferation in human emphysema. European Respiratory Journal. 2005;25(2):250-8. doi:10.1183/09031936.05.00023704

[Downloaded from mail.jmarmed.ir on 2026-09-19]

[DOI: 10.30491/3.1.13]