

액상형 전자담배의 호흡기 건강 영향

박동원* · 윤호주 · 손장원

한양대학교 의과대학 내과학교실
호흡기알레르기내과접수일 : 2021년 12월 9일
수정일 : 2021년 12월 15일
승인일 : 2021년 12월 16일*교신저자 : 박동원
한양대학교 의과대학 내과학교실
호흡기알레르기내과
E-mail:
dongwonpark@hanyang.ac.krORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-4538-0045>

Respiratory Health Effects of E-Cigarettes

Dong Won Park*, Ho Joo Yoon, Jang Won Sohn

Division of Pulmonary Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Electronic cigarettes (e-cigarettes) are battery-powered nicotine delivery systems that generate an inhalable aerosol containing nicotine, flavors, propylene glycol, and vegetable glycerin. Even though there is little evidence on e-cigarettes' safety and effectiveness as a smoking cessation aid, e-cigarette usage has drastically increased globally. E-cigarettes reached the market without extensive preclinical toxicology testing or long-term safety trials that would be required of conventional therapeutics or medical devices. In August 2019, several cases of e-cigarette or vaping use-associated lung injury have been reported in the United States and this outbreak reminded the potential health risks of e-cigarette. Herein, we review the evidence on the effects of e-cigarettes on respiratory health.

Key Words: Electronic cigarettes; Toxicology; EVALI; Smoking cessation

Copyright © 2021 by Journal of the Korean Society for Research on Nicotine and Tobacco.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

1964년 미국 연방의무감(US Surgeon General) 보고서는 흡연과 폐암 간의 관련성을 인정하고, 흡연자는 비흡연자에 비해 사망률이 70% 증가한다는 결론을 내렸다. 이는 쉐련 담배(연초)가 인체에 유해하며 금연이 매우 중요하다는 인식이 대중에 널리 알려지는 계기가 되었다. 최근 전자담배가 이러한 쉐련 담배에 비해 타르나 일산화탄소 등 유해한 독성 물질의 흡입이 적어 덜 해롭고 금연에 도움이 될 수 있는 점을 근거로(1) 전세계적으로 그 사용이 점차 증가하고 있다.(2,3) 국내에서는 국민건강영양조사 결과에 따르면 액상형 전자담배 사용 경험이 있는 19세 이상의 성인은 대략 28% 정도로 2013년 21.2%에서 2016년 34.6%로 증가하는 경향을 보이고 있고, 특히 40세 미만의 젊은

연령에서 43.2%의 사용 경험을 보이는 것으로 확인되었다.(4) 전자담배 사용자의 증가는 한국뿐 아니라 미국과 유럽에서도 관찰되고 있다.(5,6) 이러한 경향은 일반인 뿐 아니라 폐질환이 있는 환자에서도 관찰되는데, 대규모 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 코호트 그룹인 SPIROMICS 및 COPDgene 연구 대상자에서 전자담배 사용자는 2010년 등록 이후 꾸준히 증가하였고, 2016년에는 약 15%가 전자담배를 사용한 경험이 있다고 보고하였다.(7)

전자담배는 쉐련형 전자담배(가열 담배)와 액상형 전자담배로 구분할 수 있다. 담뱃잎을 찌는 방식으로 흡입하는 것으로 가열 담배와는 달리, 액상형 전자담배는 전자기기를 이용하여 니코틴이 들어있는 액상을 가열하여 기화시켜 흡입할 수 있게 하는 배터리로 작동하는 니코틴 전달 기구다. 액상형 전자담배는

2003년 중국에서 개발된 이후 세대별 진화를 거듭하여 3세대 액상형 전자담배 혹은 탱크형 전자담배 제품들이 만들어졌으며, 최근 줄(JUUL)과 같은 매우 세련된 디자인과 1회용 팻(Pod) 형태의 4세대 액상형 전자담배가 유행하였다. 하지만 2019년 8월부터 미국에서 발생한 액상형 전자담배와 연관된 폐질환(E-cigarette or vaping associated lung injury, EVALI)은 액상형 전자담배가 가질 수 있는 호흡기 건강 위협성에 대한 관심과 우려를 증폭시켰다.(8) 본 논고에서는 액상형 전자담배가 미칠 수 있는 호흡기 건강 영향에 대해 자세히 다루고자 한다.

본 론

1. EVALI 사례

미국 질병통제예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)는 일리노이 주와 위스콘신 주에서 발생한 증례를 포함하여 미국 전역에서 보고된 사례를 종합하여 EVALI 확진자(confirmed) 사례를 정의하였다.(8) EVALI 환자는 주요 증상인 기침, 호흡곤란, 가슴통증 등의 호흡기 증상을 포함하여 전신 증상인 발열, 피로감, 체중 감소 또는 소화기계 증상인 오심, 구토, 설사의 증상이 발생하기 90일 이전에 액상형 전자담배를 사용한 경험이 있어야 하며, 동시에 흉부 X선 또는 흉부 전산화 단층촬영에서 이상 소견이 있으며, 폐감염이 배제되어야 한다. 그 외에도 중앙, 심장 질환, 류마티스 질환의 병력이 없어야 한다. 이러한 정의를 바탕으로 2020년 2월까지 미국에서 EVALI로 추정 혹은 확진된 환자는 총 2,807명으로, 이중 68명이 사망하여 2.4%의 사망률을 보였다.(9) 현재까지 EVALI 증례는 미국에서 거의 대부분의 환자가 발생하였고, 미국 외에는 영국에서 보고한 가향 액상형 전자담배를 흡입했던 16세 청소년에서 과민성 폐장염이 발생한 1례,(10) 스페인에서 보고한 일리노이주 거주자인 미국인이 스페인 여행 중 발생한 1례,(11) 그리고 벨기에에서 보고한 니코틴과 CBD (Canabidiol)이 포함된 액상형 전자담배를 흡입한 18세 남성 1례(12)가 보고되었다. 국내에서는 EVALI 의심 사례가 총 2건 보고되었고, 그 중 1례가 의심 사례로 분류되었지만 사망자는 없었다. 하지만 EVALI가 보고되기 이전에도 영국과 일본에서 현재의 EVALI와 유사한 증례가 보고된 바 있어(13,14) 미국에서만 국한되어 발생한다고 단정할 수는 없다.

2020년 1월까지 발생한 2,668명의 EVALI 환자들을 분석한 보고에 따르면 66%(1,731명)가 남성이며, 평균연령은 24세로

35세 미만이 76%를 차지했다. 마리화나의 주요 정신 작용성 화합물인 THC (tetrahydrocannabinol) 포함 제품을 사용한 환자는 82%(1,650명)였지만 14%(274명)는 니코틴 포함 제품만 사용했다고 응답했다.(15) 원인 물질을 파악하기 위하여 EVALI 환자 총 51명과 건강인 99명의 기관지폐포세척액 검사를 시행하였고, 51명 중 48명(94%)의 기관지폐포세척액에서 비타민 E 아세테이트(vitamin E acetate)가 검출되었다. 뿐만 아니라 47명 중 40명(85%)에서 THC 또는 THC 대사체가, 그리고 47명 중 30명(64%)에서 니코틴 또는 니코틴 대사체가 기관지폐포세척액에서 확인되었다. 분명 THC와 비타민 E 아세테이트가 EVALI의 발생과 밀접한 관련성을 보이나, 적은 수이지만 일부 EVALI는 THC가 아닌 니코틴 포함 제품의 사용과 관련성이 있었기 때문에 이들 THC와 연관성이 없는 EVALI 증례에 대한 연구의 필요성이 제기되었다. 미국 CDC는 일리노이주 121명의 EVALI 환자 중 니코틴 포함 제품만 사용했다고 보고한 19명(16%) 환자들을 심층 조사하였다.(16) 흥미롭게도 이 중 2명은 추가 인터뷰에서 THC가 포함되었을 가능성이 있는 제품을 사용하였다고 하였고, 6명은 마리화나를 피웠다고 보고하였다. 다른 2명은 소변에서 카나비노이드(cannabinoid) 양성 반응과 함께 마리화나 사용을 보고 하였다. 결과적으로 121명 중 9명(7%)만이 마리화나 혹은 THC의 사용력이 없는 EVALI 환자로 확인되었다. 이를 통해 EVALI의 병력 조사가 불충분할 수 있다는 것과 함께, 그럼에도 일부 EVALI는 THC와 비타민 E 아세테이트가 아닌 니코틴 포함 액상형 전자담배 만으로도 발생할 수 있음을 시사한다.

2. 인구집단 연구에서의 호흡기 건강 영향

EVALI 사례에서 약 4명 중 3명이 35세 미만에서 발생하는 것을 보더라도 액상형 전자담배는 청소년을 비롯한 청년층에서 중요한 건강문제가 될 수 있다. 홍콩에서 45,128명의 평균 약 14세 청소년을 대상으로 설문조사를 시행하였다.(17) 먼저 흡연력을 조사하고, 지난 30일동안 액상형 전자담배 사용과 지난 12개월 동안 3개월 연속으로 기침이나 가래와 같은 호흡기 증상의 유무를 확인하였다. 결과는 흡연력과 무관하게 액상형 전자담배를 사용한 군에서 호흡기증상의 유병률이 높았고, 특히 비흡연자에서 2.06배 더 높았다. 미국 캘리포니아 남부지역 2,086명의 11-12학년 학생들을 대상으로 액상형 전자담배 사용과 지난 12개월 간의 만성 호흡기 증상과 천명음의 상관관계를 확인하였다.(18) 총 24.0%가 액상형 전자담배를 사용한 경험이 있었으

며, 9.6%는 30일 이내의 현재 전자담배 사용자였다. 액상형 전자담배 비사용자에 비해 과거 혹은 현재 사용자에서 약 2배의 만성 기관지 증상을 보였다. 또한 한국의 35,904명의 고등학생을 대상으로 액상형 전자담배 사용과 자가 보고 천식의 유병률을 확인하는 연구는(19) 전자담배 비사용자에 비해 현재 전자담배를 사용하는 학생에서 자가 보고 천식을 더 많이 보고하였다.

정상 성인을 대상으로 한 인구집단 연구에서도 이와 유사한 결과가 보고되었다. 미국 21,618명의 18세 이상 성인을 대상으로 액상형 전자담배와 만성 호흡기질환 발생을 비교하였다.(20) 전체 환자 중, 11.6%가 과거 전자담배 사용자였으며, 5.2%는 현재 전자담배 사용자였다. 보정 후에 액상형 전자담배 비사용자에 비해 전자담배 사용자에서 만성기관지염, 폐기종, COPD, 천식의 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 미국 39,747명의 성인을 대상으로 진행한 단면연구(Health eHeart Study)에서 액상형 전자담배 단독 사용자에서 비사용자에 비해 호흡곤란 증상점수가 더 높았고 천식, COPD의 자가보고 비율이 높았다.(21) 이처럼 청소년과 정상 성인 인구집단에 대해 액상형 전자담배의 사용은 호흡기 증상과 질환의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

액상형 전자담배의 장기적인 건강 영향을 보기 위한 연구도 있었다. FLACCO 등(22)은 총 959명의 30-75세 정상 성인을 대상으로 총 6년의 추적관찰을 통해 912명 환자를 등록하였고, 추적관찰 기간 동안 발생한 COPD, 심근경색을 비롯한 심질환, 뇌혈관질환, 종양 등의 흡연관련 질병의 발생 및 삶의 질 점수를 통한 자가보고건강 상태를 평가하였다. 연구대상자로 과거 흡연자였으나 현재는 액상형 전자담배 사용자인 228명, 현재 쉰련 흡연자인 469명, 그리고 액상형 전자담배와 쉰련을 모두 사용하는 215명을 등록하였고, 쉰련 흡연자에 비해 액상형 전자담배 사용자에서 통계적으로 의미 있는 흡연관련 질병 발생 감소 혹은 자가보고건강의 향상을 확인하지 못했다. 본 연구는 호흡기 건강 영향만을 본 것은 아니었기 때문에 추가적인 분석이 더 필요하며, 액상형 전자담배의 장기적인 호흡기 건강 영향을 확인하기 위해서는 향후 추가 연구가 이뤄져야 하겠다. 한편 기존의 폐질환을 갖고 있는 환자군에서의 임상 결과는 연구마다 차이가 있다. 4,600여 명의 대규모 COPD 코호트를 대상으로 액상형 전자담배 사용이 COPD 환자의 질병 진행 및 흡연 특성에 미치는 영향을 조사한 연구에서는 액상형 전자담배 사용자는 과거 쉰련 흡연의 양이 많았고, 더 나쁜 건강상태를 보이며, 상당수가 쉰련 흡연을 유지하여 더 심한 만성 기관지염 증상과 급성 악화

를 보였다.(7) 반면 Polosa 등(23)은 성인 COPD 환자를 대상으로 액상형 전자담배 사용이 기존 COPD의 급성 악화, 폐기능, 삶의 질 등에 미치는 영향을 확인하였다. 연구는 19명의 쉰련 흡연 중인 COPD 환자와 20명의 액상형 전자담배를 사용 중인 COPD 환자를 등록하여 5년의 추적관찰을 하였고, 액상형 전자담배를 사용 중인 COPD 환자에서 COPD의 급성 악화, 폐기능의 개선, 삶의 질의 개선을 확인하였다. 따라서 COPD와 같은 호흡기 질환자에서 액상형 전자담배이 미치는 영향은 결론 내리기엔 연구가 더 필요하다.

3. 실험실 연구에서의 호흡기 건강 영향

액상형 전자담배에는 다양한 성분이 들어있는데, 전자담배에 의해 에어로졸로 전환되는 액체를 e-liquid라 칭한다. 일반적으로 e-liquid에는 전자담배의 주성분인 니코틴액이 포함되며, 용매제인 프로필렌 글리콜(propylene glycol, PG), 식물성 글리세린(vegetable glycerin, VG), 그리고 식품 등급의 가향제가 포함된다. PG와 VG는 그 비율에 따라 전자담배의 향미나 연기에 영향을 미치게 된다. e-liquid 각각의 성분마다 호흡기 건강에 영향을 미칠 수 있다.

가장 대표적인 e-liquid 성분인 니코틴은 연초 흡연 시 중독을 유발하는 직접적인 물질로, 기도에 존재하는 니코틴성 아세틸콜린 수용체를 활성화시킨다. 그 중 $\alpha 7$ 니코틴성 아세틸콜린 수용체는 CFTR의 기능 조절에 관여하고 이는 흡연과 관련된 만성 폐질환의 병인과 관련될 수 있다.(24) 또한 기화된 니코틴 농축액은 활성산소와 사이토카인 생성 증가를 통해 폐포대식세포의 염증을 유도하고 그 기능에 악영향을 미칠 수 있다.(25) 아직까지 니코틴과 종양 발생의 연관성은 아직 명확하지 않지만 일부 연구에서는 니코틴성 아세틸콜린 수용체가 종양세포와 면역세포 표면에도 관찰되며, 종양 미세환경에도 영향을 미칠 수 있다고 보고하고 있으며, 종양의 생존, 성장, 전이에도 관여할 수 있음을 제시하고 있다.(26)

또 하나의 주요한 e-liquid의 성분인 PG와 VG는 음식으로 권장용량만큼 투여되는 경우 일반적으로 안전하다고 알려져 있지만 흡입하는 경우는 안전성이 보장되어 있지 않다. Ghosh 등은(27) 건강한 비흡연자, 연초 흡연자, 그리고 액상형 전자담배 사용자를 대상으로 기관지내시경 검사를 통한 기관지 조직검사 및 세척액을 얻어 단백질체학(Proteomics) 분석 연구를 진행하였고, 실험실 연구를 통해 e-liquid 성분인 PG와 VG의 영향을 확인하였다. 그 결과로 기관지내 점막 분비에 관여하는 MUC5AC

가 상승함을 확인하였고, 이후 배양된 기도점막 상피세포에 PG와 VG를 노출하였을 때 니코틴 첨가 여부와 관계없이 MUC5AC의 상승을 확인하였다. Chaumont 등은(28) e-liquid 성분인 PG와 VG가 고압으로 흡입될 때 폐 염증을 측정하였다. 연구는 25명의 젊고 건강한 간헐적인 흡연자와 20명의 흡연자를 대상으로 하였고, 이들에게 4세대 액상형 전자담배인 Alien 220 box mod를 60W로 흡입하였을 때 니코틴 농도에 관계없이 기관지상피세포를 구성하는 세포인 Club cell의 Club cell protein-16이 증가함을 확인하여 PG와 VG가 기도 염증에 관여함을 확인하였다.

e-liquid에는 액상형 전자담배의 매력적인 맛과 향을 내기 위한 다양한 종류의 가향제가 포함되어있다. 가향제는 식품의 첨가제나 화장품의 향으로 사용되지만 전자담배에 의해 기화되어 흡입하였을 때 그 안전성이 아직 알려져 있지 않다. Sassano 등은 150여 종의 e-liquid의 독성 연구에서 액상형 전자담배의 in vitro 독성을 연구하였고 가향제의 독성을 보고한 바 있다.(29) 최근 Bozier 등은 호주의 22명의 COPD 환자와 일반인에서 채취된 기도평활근세포에 대한 액상형 전자담배의 영향을 확인하는 연구를 진행하였다.(30) 연구진은 담배향과 멘톨향의 기화된 e-liquid 농축액을 사용하였고, IL-8의 전구체로 기도평활근에서 분비되며 호중구의 모집과 관련이 있는 CXCL8 분비를 측정하였다. COPD 환자에서 니코틴의 농도가 높아짐에 따라 CXCR8이 증가하여 호중구성 염증이 증가했고, 두 가향제 모두 차이를 보이지는 않았다. 그러나 60W의 고압으로 기화된 e-liquid 농축액을 투여했을 때 흡미롭게도 담배향보다 멘톨향에서 좀더 세포독성이 증가함을 확인할 수 있었다. 이는 가향제의 종류에 따라 독성의 차이가 있을 수 있음을 시사한다고 할 수 있다.

4. 액상형 전자담배 연구의 고려할 점

액상형 전자담배가 인구집단에서 미치는 호흡기 영향을 연구할 때, 보정하는 여러 변수에 따라 결과값의 변화될 수 있음에 유의해야 한다. McConnell 등은 미국 캘리포니아 남부지역 청소년들의 액상형 전자담배 사용과 지난 12개월 간의 만성 호흡기 증상과 천명음의 상관관계를 연구하였다.(18) 이때 성별, 인종, 부모의 교육수준 및 지역사회를 보정하였을 때 현재 혹은 과거의 액상형 전자담배를 사용했던 경우 전자담배 비사용자에 비해 만성 기관지염 증상이 모두 통계적으로 증가하였다. 하지만 보정 변수에 간접흡연과 평생 흡연량을 추가하면 현재 액상형 전

자담배를 사용한 경우는 통계적 의미를 보이지 않았다. 액상형 전자담배의 인구집단에 미치는 영향이 다른 니코틴 노출력에 영향을 받을 수 있음을 의미하며, 연구결과 해석의 유의가 필요하다. 또한 실험실 연구에서는 연구 방법론적인 문제를 고려해야 한다. 즉 액상형 전자담배의 in vitro 연구에서 e-liquid의 직접적인 첨가는 현실의 전자담배 사용에서는 재현되지 않는다. 다양한 e-liquid가 상업적으로 구매 가능하며 다양한 e-liquid의 결과물이 가능하다. 또한 e-liquid의 표준화가 부족한 것도 연구를 직접 적용하는데 어려움이 있다. 마지막으로 연구결과를 해석할 때 담배 회사의 연구비를 받은 연구인지를 반드시 확인할 필요가 있다.

결 론

액상형 전자담배를 사용하는 가장 큰 목적은 사용자가 금연하는 것이다. 금연을 어렵게 하는 것은 니코틴의 중독 증상인데, 니코틴이 함유된 니코틴 대체제의 개념으로 액상형 전자담배를 바라볼 수 있다. 그러나 앞서 살펴본 바와 같이 액상형 전자담배의 호흡기 건강 영향은 무시할 만한 수준이라고 보기 어렵다. 그럼에도 불구하고 액상형 전자담배를 사용하고자 한다면 기본적인 역할, 즉 금연 도구로서의 역할을 되짚어 보아야 한다. 최근 Hartmann-Boyce 등은 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 통해 액상형 전자담배가 니코틴 대체제 치료에 비해 금연에 도움이 된다고 보고하였다.(31) 2019년 Hajek 등은 영국 국가보건서비스 금연서비스에 참여한 성인에게 최대 3개월 동안 니코틴 대체제 또는 액상형 전자담배를 총 886명에게 무작위 할당하였다. 치료에는 최소 4주 동안 매주 행동 지원이 포함되었다. 연구의 일차결과지표는 1년 동안의 금연 지속이었고, 액상형 전자담배 사용군은 1년 금연율 18%, 니코틴 대체제 사용군은 9.9%로 액상형 전자담배가 니코틴 대체제보다 통계적으로 유의한 금연 효과를 확인하였다.(32) 이 연구들을 액상형 전자담배가 금연에 도움이 된다고 판단할 근거로 삼을 수도 있겠다. 그러나 기존 금연치료제로 승인 받은 바레니클린(24주까지 26%), 부프로피온(1년에 20%)의 약제에 비해 액상형 전자담배의 1년 금연율 18%는 더 뛰어나지 않았다.(33) 또 1년간 금연을 지속한 액상형 전자담배 사용군 79명 중 63명(80%)에서 여전히 액상형 전자담배를 사용하고 있었던 반면, 니코틴 대체제 사용군 44명 중 4명(9%)만이 니코틴 대체제를 사용하였다. 액상형 전자담배의 장기간 사용에 대한 안전성이 아직 확보되지 않은 현재 시점에서

이러한 점은 충분히 고려되어야 한다. 액상형 전자담배는 쉐럴 담배(연초)보다 덜 유해하다는 점만을 근거로 액상형 전자담배가 금연을 위한 첫번째 치료로 권장하기에는 논란의 여지가 있다. 따라서 액상형 전자담배를 사용한 금연을 권고할 적절한 적응증을 설정할 필요가 있다. 즉, 금연 치료제로 승인된 약제 치료가 실패했을 경우 사용하거나, 사용하더라도 금단 증상을 관리할 수 있는 최저 용량을 사용하도록 하고, 중단 시점을 명확히 하는 것이 필요하겠다.

감사의 글

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2017R1C1B5076666).

References

- Eissenberg T, Bhatnagar A, Chapman S, Jordt SE, Shihadeh A, Soule EK. Invalidity of an Oft-Cited Estimate of the Relative Harms of Electronic Cigarettes. *Am J Public Health* 2020; 110: 161-2.
- Marynak K, Holmes CB, King BA, Promoff G, Bunnell R, McAfee T, et al. State laws prohibiting sales to minors and indoor use of electronic nicotine delivery systems--United States, November 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 1145-50.
- Cooke A, Fergeson J, Bulkhi A, Casale TB. The Electronic Cigarette: The Good, the Bad, and the Ugly. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 498-505.
- Lee YH, Chiang T, Kwon E, Baik S, Chang YC. Trends and sociodemographic factors of e-cigarette use among adult daily smokers in South Korea. *Int J Health Plann Manage* 2020; 35: 960-9.
- Bao W, Xu G, Lu J, Snetselaar LG, Wallace RB. Changes in Electronic Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2016. *JAMA* 2018; 319: 2039-41.
- Filippidis FT, Lavery AA, Gerovasili V, Vardavas CI. Two-year trends and predictors of e-cigarette use in 27 European Union member states. *Tob Control* 2017; 26: 98-104.
- Bowler RP, Hansel NN, Jacobson S, Graham Barr R, Make BJ, Han MK, 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.
- Layden JE, Ghinai I, Pray I, Kimball A, Layer M, Tenforde MW, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med* 2020; 382: 903-16.
- CDC, Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products [internet] Centers for Disease Control and Prevention. [cited 2021 Dec 15]. Available from https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html.
- Nair N, Hurley M, Gates S, Davies P, Chen IL, Todd I, et al. Life-threatening hypersensitivity pneumonitis secondary to e-cigarettes. *Arch Dis Child* 2020; 105: 1114-6.
- Casanova GS, Amaro R, Soler N, Sanchez M, Badia JR, Barbera JA, et al. An imported case of e-cigarette or vaping associated lung injury in Barcelona. *Eur Respir J* 2020; 55.
- Marliere C, De Greef J, Gohy S, Hoton D, Wallemacq P, Jacquet LM, et al. Fatal e-cigarette or vaping associated lung injury (EVALI): a first case report in Europe. *Eur Respir J* 2020; 56.
- Itoh M, Aoshiba K, Herai Y, Nakamura H, Takemura T. Lung injury associated with electronic cigarettes inhalation diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Respirol Case Rep* 2018; 6: e00282.
- Viswam D, Trotter S, Burge PS, Walters GI. Respiratory failure caused by lipoid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* 2018; 2018.
- Krishnasamy VP, Hallowell BD, Ko JY, Board A, Hartnett KP, Salvatore PP, et al. Update: Characteristics of a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - United States, August 2019-January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 90-4.
- Ghinai I, Navon L, Gunn JKL, Duca LM, Brister S, Love S, et al. Characteristics of Persons Who Report Using Only Nicotine-Containing Products Among Interviewed Patients with E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - Illinois, August-December 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 84-9.
- Wang MP, Ho SY, Leung LT, Lam TH. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 89-91.
- McConnell R, Barrington-Trimis JL, Wang K, Urman R, Hong H, Unger J, et al. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1043-9.
- Cho JH, Paik SY. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. *PLoS One* 2016; 11: e0151022.
- Xie W, Kathuria H, Galiatsatos P, Blaha MJ, Hamburg NM, Robertson RM, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Incident Respiratory Conditions Among US Adults From 2013 to 2018. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2020816.
- Wang JB, Olgin JE, Nah G, Vittinghoff E, Cataldo JK, Pletcher MJ, et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One* 2018; 13: e0198681.
- Flacco ME, Fiore M, Acuti Martellucci C, Ferrante M, Gualano MR, Liguori G, et al. Tobacco vs. electronic cigarettes: absence of harm reduction after six years of follow-up. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 3923-34.
- Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, Busa B, Pennisi A, Malerba M, et al. COPD smokers who switched to e-cigarettes: health outcomes at 5-year follow up. *Ther Adv Chronic Dis* 2020; 11: 2040622320961617.
- Maouche K, Medjber K, Zahm JM, Delavoie F, Terryn C, Coraux C, et

- al. Contribution of alpha7 nicotinic receptor to airway epithelium dysfunction under nicotine exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4099-104.
25. Scott A, Lugg ST, Aldridge K, Lewis KE, Bowden A, Mahida RY, et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax* 2018; 73: 1161-9.
26. Mravec B, Tibensky M, Horvathova L, Babal P. E-Cigarettes and Cancer Risk. *Cancer Prev Res (Phila)* 2020; 13: 137-44.
27. Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, Rowell TR, Davis ES, Rogers K, et al. Chronic E-Cigarette Exposure Alters the Human Bronchial Epithelial Proteome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 67-76.
28. Chaumont M, van de Borne P, Bernard A, Van Muylem A, Deprez G, Ullmo J, et al. Fourth generation e-cigarette vaping induces transient lung inflammation and gas exchange disturbances: results from two randomized clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019; 316: L705-19.
29. Sassano MF, Davis ES, Keating JE, Zorn BT, Kochar TK, Wolfgang MC, et al. Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay. *PLoS Biol* 2018; 16: e2003904.
30. Bozier J, Rutting S, Xenaki D, Peters M, Adcock I, Oliver BG. Heightened response to e-cigarettes in COPD. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00192-2018.
31. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9: CD010216.
32. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med* 2019; 380: 629-37.
33. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* 2016; 387: 2507-20.