

维生素 C 对重症患者预后影响的 Meta 分析

杜欣欣 杨春波 于湘友

新疆医科大学第一附属医院重症医学科, 乌鲁木齐 830054

通信作者: 于湘友, Email: yu2796@163.com

【摘要】 目的 系统评价维生素 C 对重症患者预后的影响。方法 用计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方医学数据库、PubMed、Springer、Embase、Web of Science、Cochrane Library 等数据库自建库至 2019 年 5 月关于维生素 C 用于重症患者的随机对照试验 (RCT)。试验组应用维生素 C, 对照组应用安慰剂或其他治疗。研究结局指标包括病死率、重症加强治疗病房 (ICU) 住院时间、总住院时间、心房颤动 (房颤) 发生率。由 2 名研究人员分别进行文献筛选、数据提取和质量评价, 应用 RevMan 5.2 软件对符合标准的文献进行 Meta 分析; 采用漏斗图分析各研究是否存在发表偏倚。结果 共纳入 28 篇文献, 4 420 例患者, 其中试验组 2 207 例, 对照组 2 213 例。Meta 分析结果显示, 试验组与对照组病死率差异无统计学意义 [优势比 (OR) = 0.90, 95% 可信区间 (95%CI) = 0.75 ~ 1.08, $P = 0.27$]。试验组 ICU 住院时间 [均数差 (MD) = -0.23, 95%CI = -0.29 ~ -0.16, $P < 0.000 01$] 和总住院时间 (MD = -0.96, 95%CI = -1.21 ~ -0.70, $P < 0.000 01$) 较对照组明显缩短。亚组分析显示, 对于脓毒症 / 脓毒性休克患者, 试验组病死率明显低于对照组 (OR = 0.65, 95%CI = 0.43 ~ 0.99, $P = 0.04$); 对于心脏外科手术患者, 试验组术后房颤发生率低于对照组 (OR = 0.43, 95%CI = 0.34 ~ 0.54, $P < 0.000 01$)。漏斗图显示, 病死率相关文献分布基本对称, 提示发表偏倚较小。结论 维生素 C 不能降低重症患者的病死率, 但能缩短 ICU 住院时间和总住院时间。另外, 维生素 C 可降低脓毒症 / 脓毒性休克患者的病死率以及降低接受心脏外科手术患者术后房颤的发生率。

【关键词】 维生素 C; 重症患者; Meta 分析; 预后; 病死率; 心房颤动

基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (2011-368); 新疆维吾尔自治区高校科研项目立项项目 (XJEDU2018I011)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.006

Effect of vitamin C on prognosis of critically ill patients: a Meta-analysis

Du Xinxin, Yang Chunbo, Yu Xiangyou

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the effect of vitamin C on prognosis of critically ill patients. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) about vitamin C treatment for critically ill patients were searched in CNKI, CBM, VIP database, Wanfang database, PubMed, Springer Link, Embase, Web of Science, and Cochrane Library from their inception to May 2019. Patients in the treatment group received ascorbic acid while patients in the control group received placebo or other treatment. Outcome measures included mortality, the length of intensive care unit (ICU) stay, the length of hospital stay, and incidence of atrial fibrillation. Two researchers were responsible for literature screening, data extraction and quality evaluation independently. Meta-analysis was performed with RevMan 5.2 software. The publication bias was analyzed by funnel plot. **Results** A total of 28 RCTs were enrolled and 4 420 patients were included (2 207 in intervention group and 2 213 in control group). Meta-analysis showed that there was no significant difference in mortality between intervention group and control group [odds ratio (OR) = 0.90, 95% confidence interval (95%CI) = 0.75 to 1.08, $P = 0.27$]. The length of ICU stay [mean difference (MD) = -0.23, 95%CI = -0.29 to -0.16, $P < 0.000 01$] and the length of hospital stay (MD = -0.96, 95%CI = -1.21 to -0.70, $P < 0.000 01$) in intervention group were less than those in control group. Subgroup analysis showed that mortality of patients with sepsis and septic shock in intervention group was lower than that in control group (OR = 0.65, 95%CI = 0.43 to 0.99, $P = 0.04$). For patients undergoing cardiac surgery, the incidence of postoperative atrial fibrillation in intervention group was lower than that in control group (OR = 0.43, 95%CI = 0.34 to 0.54, $P < 0.000 01$). It was shown by funnel plot that there was less publication bias among studies. **Conclusions** Vitamin C does not reduce mortality in critically ill patients, but it can reduce the length of ICU stay and hospital stay. In addition, vitamin C can reduce mortality of patients with sepsis and septic shock and reduce the incidence of atrial fibrillation post operation in patients undergoing cardiac surgery.

【Key words】 Vitamin C; Critically ill; Meta-analysis; Prognosis; Mortality; Atrial fibrillation

Fund program: National Key Specialist Construction Projects of China (2011-368); Scientific Research Projects of University in Xinjiang Uygur Autonomous Region (XJEDU2018I011)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.006

维生素C又名抗坏血酸,是多种生物合成酶的辅助因子,参与体内儿茶酚胺、胶原蛋白等物质的生物合成和代谢,具有抗炎、抗氧化、预防线粒体功能障碍、保护血管功能、增强免疫等多种作用。维生素C缺乏可导致炎症反应加重、毛细血管渗漏、微循环障碍、氧化应激损伤、免疫功能障碍以及伤口愈合延迟,严重影响患者的预后^[1]。体内能合成维生素C的动物在应激状态下内源性合成维生素C增加,维生素C更像是一种应激激素^[2]。人类由于编码合成维生素C的L-古洛糖酸内酯氧化酶(GULO)基因缺陷,无法合成维生素C。危重疾病如创伤、缺血/再灌注、脓毒症、脓毒性休克等可导致机体氧化应激和炎症反应增强,从而造成体内抗氧化成分大量消耗,加之摄入不足,重症患者常伴有维生素C缺乏,而这一状况又常被危重疾病本身所掩盖^[3]。近年来,重症患者补充维生素(又称“代谢复苏”)成为重症医学热门且具有争议的话题。本研究通过Meta分析来评价维生素C对重症患者预后的影响,以期在维生素C在重症患者中的应用提供循证医学证据。

1 资料及方法

1.1 文献纳入标准:①研究对象:重症加强治疗病房(ICU)成人患者或心脏外科手术患者;②干预措施:试验组应用维生素C,对照组应用安慰剂或其他治疗;③结局指标:包括病死率、ICU住院时间、总住院时间、心房颤动(房颤)发生率;④研究设计类型:随机对照试验(RCT)。

1.2 文献排除标准:①综述、病例报告、会议论文摘要及评价分析等文献;②重复发表文献;③信息缺失或无法获取试验数据文献;④非中/英文文献。

1.3 检索策略:以维生素C、抗坏血酸、抗氧化剂、重症患者、重症监护病房(ICU)、脓毒症、重症胰腺炎、心脏手术、冠脉搭桥、急性呼吸窘迫综合征、随机对照研究等为检索词,检索中国知网、中国生物医学文献数据库、维普数据库、万方医学数据库;以 vitamin C、ascorbic acid、ascorbate、antioxidant、critically ill、intensive care、critical care、intensive care unit、sepsis、septic shock、severe acute pancreatitis、postoperative、perioperative、cardiac surgery、coronary artery bypass grafting、acute respiratory distress syndrome、respiratory failure、randomized controlled trials (RCTs)、clinical trial 等为检索词,使用 MeSH 主题词结合关键词的方法,检索 PubMed、Springer、

Embase、Web of Science、Cochrane 等数据库;检索自建库至2019年5月关于维生素C用于重症患者的RCT,并通过纳入文献的参考文献进行引证检索。

1.4 文献资料提取:由2名研究者独立进行文献筛选及质量评价并进行信息交换,如有分歧则通过讨论或通过第3位研究者协助解决。提取资料主要包括:①一般资料:文献标题、作者、研究地点、发表年限、患者疾病类型等;②结局指标:病死率、ICU住院时间、总住院时间、房颤发生率等。

1.5 研究方法质量学评价:按照Cochrane系统评价手册5.2版推荐的方法对纳入文献进行质量评价,包括:①随机分配方案的产生;②分配方案隐藏;③试验过程中是否实施盲法;④结果评估时是否实施盲法;⑤是否对研究结果进行选择报告;⑥资料完整性;⑦其他可能的偏倚来源。

1.6 统计学处理:采用RevMan 5.2软件进行Meta分析及发表偏倚评价。二分类资料以优势比(OR)、连续性资料以均数差(MD)表示,并获得各效应量的95%可信区间(95%CI);检验水准 $\alpha=0.05$ 。文献异质性采用 I^2 检验分析,当 $I^2<50%$ 时,表示研究资料具有同质性,采用固定效应模型分析;当 $I^2>50%$ 时,表示研究资料具有异质性,采用随机效应模型进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用漏斗图分析纳入文献是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献及特征:初步检索获得文献1522篇,通过筛查最终纳入28篇文献^[4-31](图1),共纳入4420例患者,其中试验组2207例,对照组2213例。纳入研究基本特征见表1。

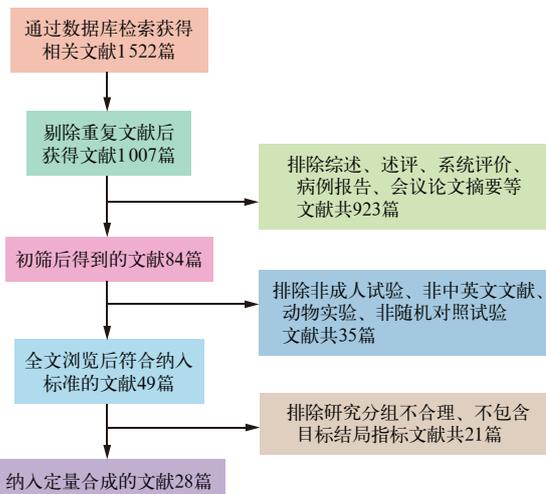
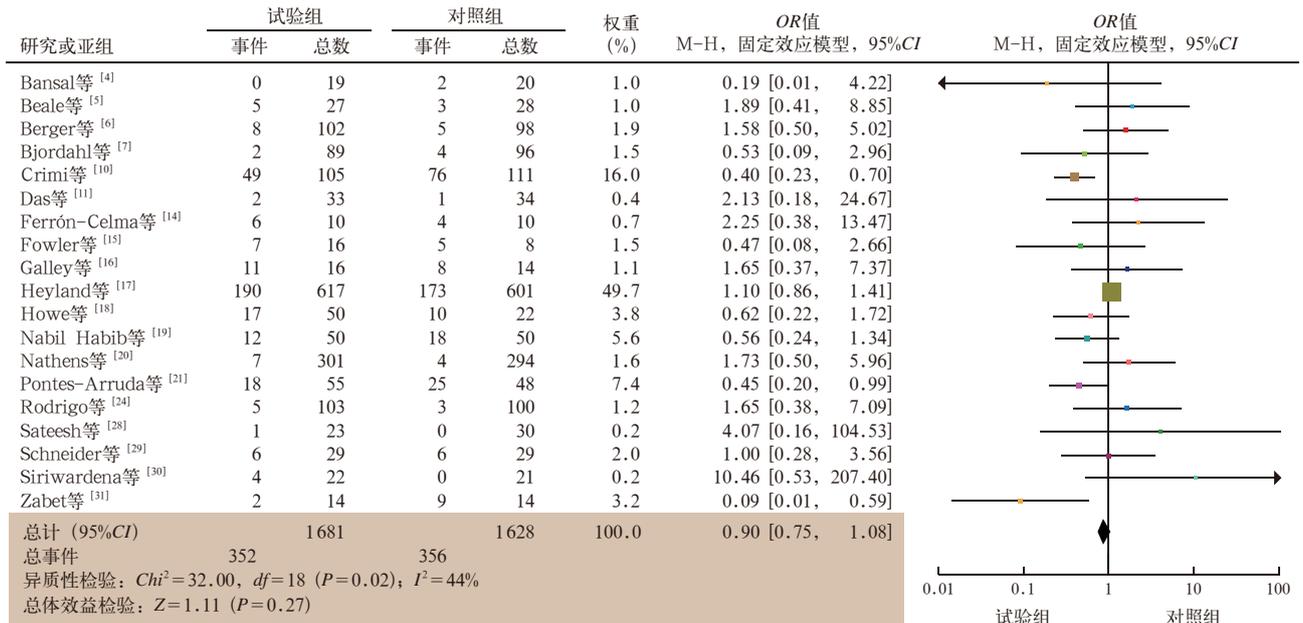


图1 维生素C对重症患者预后影响Meta分析纳入文献的筛选流程

表1 维生素C对重症患者预后影响的Meta分析纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	疾病种类	例数(例)		结局指标	纳入研究	国家	疾病种类	例数(例)		结局指标
			试验组	对照组					试验组	对照组	
Bansal等 ^[4]	印度	急性胰腺炎	19	20	①②	Howe等 ^[18]	美国	综合	50	22	①②③
Beale等 ^[5]	英国	脓毒症/脓毒性休克	27	28	①②③	Nabil Habib等 ^[19]	埃及	脓毒症/脓毒性休克	50	50	①③
Berger等 ^[6]	瑞士	综合	102	98	①②③	Nathens等 ^[20]	美国	综合	301	294	①
Bjordahl等 ^[7]	美国	心脏手术	89	96	①②③④	Pontes-Arruda等 ^[21]	巴西	脓毒症/脓毒性休克	55	48	①
Castillo等 ^[8]	智利	心脏手术	48	47	②④	Papoulidis等 ^[22]	希腊	心脏手术	85	85	②③④
Colby等 ^[9]	美国	心脏手术	13	11	②③④	Rodrigo等 ^[23]	智利	心脏手术	77	75	④
Crimi等 ^[10]	意大利	综合	105	111	①	Rodrigo等 ^[24]	智利	心脏手术	103	100	①②③④
Das等 ^[11]	印度	心脏手术	35	35	①④	Sadeghpour等 ^[25]	伊朗	心脏手术	113	177	②③④
Dehghani等 ^[12]	伊朗	心脏手术	50	50	②③④	Safaei等 ^[26]	伊朗	心脏手术	28	29	③
Eslami等 ^[13]	伊朗	心脏手术	50	50	②③④	Samadikhah等 ^[27]	伊朗	心脏手术	60	60	④
Ferrón-Celma等 ^[14]	西班牙	脓毒症/脓毒性休克	10	10	①	Sateesh等 ^[28]	印度	急性胰腺炎	23	30	②③
Fowler等 ^[15]	美国	脓毒症/脓毒性休克	16	8	①	Schneider等 ^[29]	德国	脓毒症/脓毒性休克	29	29	①②③
Galley等 ^[16]	英国	脓毒症/脓毒性休克	16	14	①	Siriwardena等 ^[30]	英国	急性胰腺炎	22	21	①
Heyland等 ^[17]	美国	综合	617	601	①	Zabet等 ^[31]	伊朗	脓毒症/脓毒性休克	14	14	①③

注:试验组为应用维生素C组,对照组为应用安慰剂或其他治疗组;①为病死率,②为总住院时间,③为重症加强治疗病房(ICU)住院时间,④为心房颤动发生率



注:试验组为应用维生素C组,对照组为应用安慰剂或其他治疗组;OR为优势比,95%CI为95%可信区间

图2 维生素C对重症患者病死率影响的Meta分析

2.2 纳入文献质量评价:28项研究均为RCT,临床资料均完整,21项研究^[6-12, 14-15, 17-18, 20-26, 28, 30-31]方法学中明确提出随机方案由计算机随机系统产生;8项研究^[6-7, 10, 15, 17-18, 20, 30]详细描述了分配隐藏实施办法;11项研究^[5-7, 9, 15, 17-18, 21, 25, 30-31]在研究过程中使用了盲法;6项研究^[6-7, 9, 17, 26, 30]在对结果评估时采用了盲法;其他偏倚来源不清楚。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 病死率(图2~4):19项研究^[4-7, 10-11, 14-21, 24, 28-31]报告了应用维生素C对重症患者病死率的影响,各研究间具有同质性($I^2=44%$),采用固定效应模型

分析显示,维生素C不能降低重症患者的病死率($OR=0.90, 95%CI=0.75 \sim 1.08, P=0.27$)。根据患者疾病类型进行亚组分析,8项研究^[5, 14-16, 19, 21, 29, 31]报告了应用维生素C对脓毒症/脓毒性休克患者病死率的影响,各研究间具有同质性($I^2=36%$),采用固定效应模型分析显示,应用维生素C可降低脓毒症/脓毒性休克患者的病死率($OR=0.65, 95%CI=0.43 \sim 0.99, P=0.04$)。3项研究^[4, 28, 30]报告了应用维生素C对急性胰腺炎患者病死率的影响,各研究间具有同质性($I^2=44%$),采用固定效应模型分析显示,维生素C不能降低急性胰腺炎患者的病死率

($OR=2.01, 95\%CI=0.53 \sim 7.56, P=0.30$)。

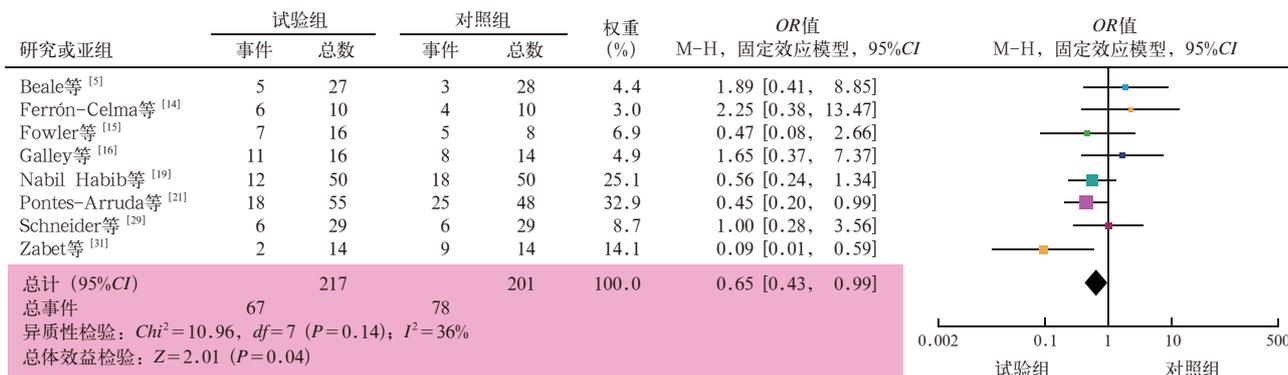
2.3.2 ICU 住院时间(图 5): 纳入的 28 项研究中有 14 项^[5-7, 9, 12-13, 18-19, 22, 24-26, 29, 31] 涉及维生素 C 对重症患者 ICU 住院时间的影响。各研究间存在同质性($I^2=45\%$), 采用固定效应模型分析显示, 应用维生素 C 可缩短重症患者 ICU 住院时间($MD=-0.23, 95\%CI=-0.29 \sim -0.16, P<0.00001$)。

2.3.3 总住院时间(图 6): 应用维生素 C 对重症患者

总住院时间影响的研究有 14 项^[4-9, 12-13, 18, 22, 24-25, 28-29]。

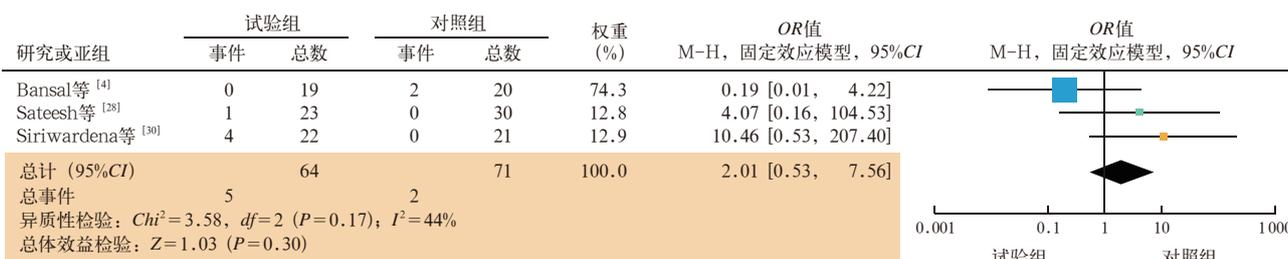
各研究间存在异质性($I^2=57\%$), 采用随机效应模型分析显示, 应用维生素 C 可减少重症患者总住院时间($MD=-0.96, 95\%CI=-1.21 \sim -0.70, P<0.00001$)。

2.3.4 房颤发生率(图 7): 11 项研究^[7-9, 11-13, 22-25, 27] 报告了围手术期应用维生素 C 对心脏外科手术患者术后房颤发生率的影响。各研究间具有同质性($I^2=43\%$), 采用固定效应模型分析显示, 围手术期应用



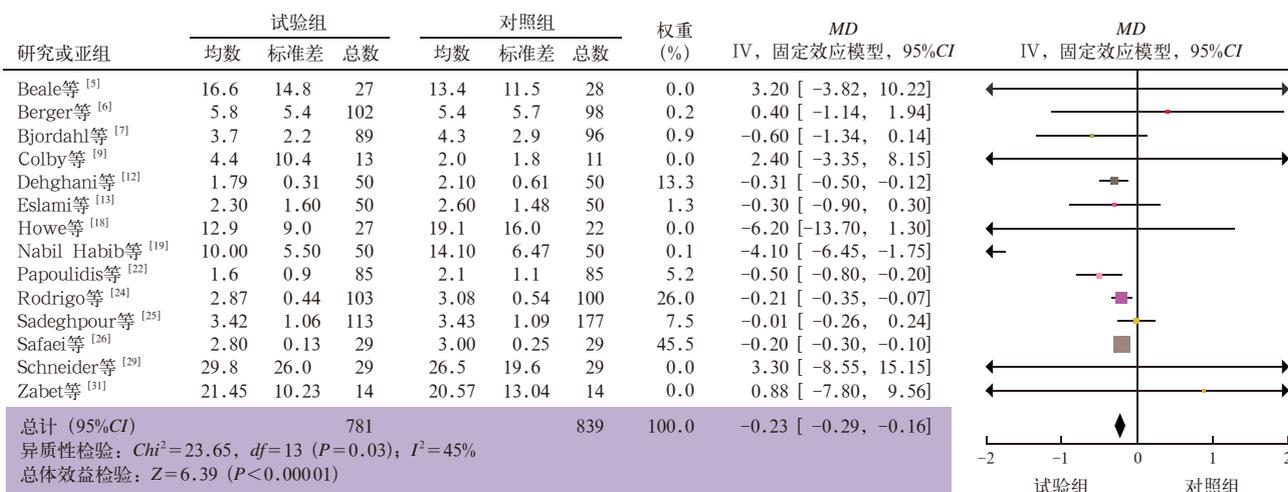
注: 试验组为应用维生素 C 组, 对照组为应用安慰剂或其他治疗组; OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 3 维生素 C 对脓毒症 / 脓毒性休克患者病死率影响的 Meta 分析



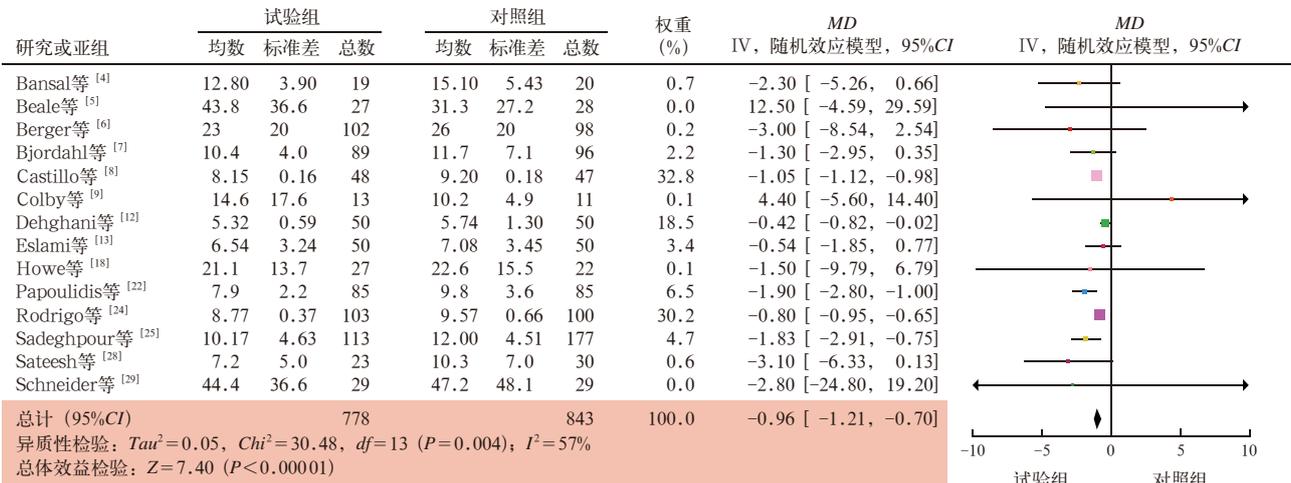
注: 试验组为应用维生素 C 组, 对照组为应用安慰剂或其他治疗组; OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 4 维生素 C 对急性胰腺炎患者病死率影响的 Meta 分析



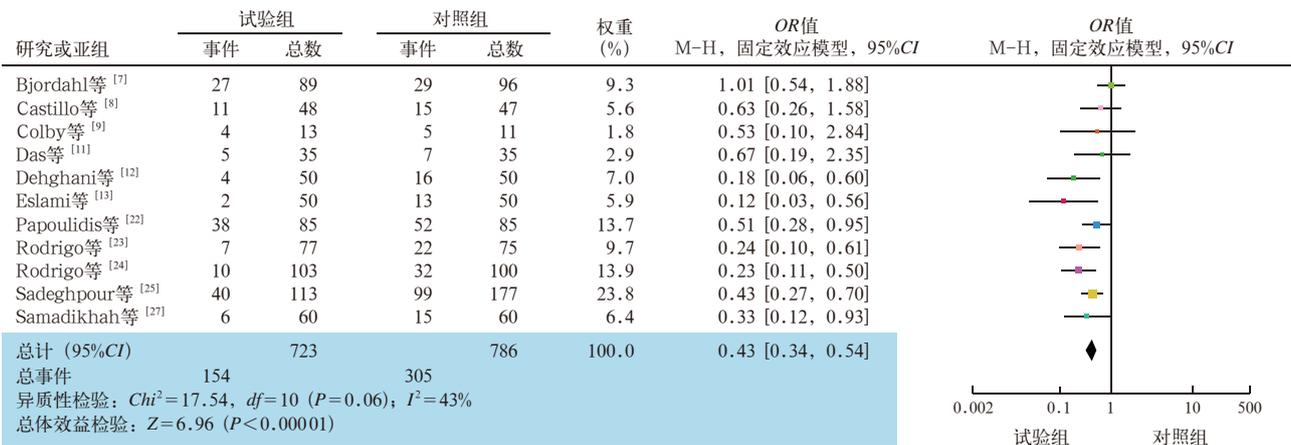
注: 试验组为应用维生素 C 组, 对照组为应用安慰剂或其他治疗组; ICU 为重症加强治疗病房, MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 5 维生素 C 对重症患者 ICU 住院时间影响的 Meta 分析



注: 试验组为应用维生素 C 组, 对照组为应用安慰剂或其他治疗组; MD 为均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 6 维生素 C 对重症患者总住院时间影响的 Meta 分析

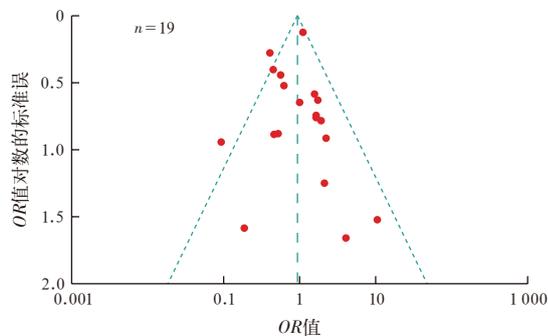


注: 试验组为应用维生素 C 组, 对照组为应用安慰剂或其他治疗组; OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 7 维生素 C 对心脏外科手术患者术后心房颤动发生率影响的 Meta 分析

维生素 C 可以降低心脏外科手术患者术后房颤发生率 ($OR=0.43$, $95%CI=0.34 \sim 0.54$, $P<0.00001$)。

2.3.5 发表偏倚 (图 8): 对涉及病死率文献绘制漏斗图显示, 纳入文献的效应点基本呈“倒漏斗”形, 且基本对称, 提示纳入文献发表偏倚较小。



注: OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 8 维生素 C 对重症患者病死率影响的 Meta 分析纳入文献的漏斗图

3 讨论

重症患者常伴有维生素 C 缺乏。由于应激和炎症反应增强, 机体产生大量活性氧, 导致抗氧化成分快速消耗, 从而使氧化应激和抗氧化防御平衡失调, 进一步引起细胞损伤、内皮屏障功能破坏、多器官功能障碍等。Carr 等^[32]通过一项观察性研究发现, 重症患者虽然每天接受推荐剂量的肠内或肠外营养, 但仍有 75% 的重症患者血浆中维生素 C 水平异常低下。研究表明, 较正常水平高 30 倍的摄入量才能使重症患者维生素 C 水平恢复至正常, 这可能与炎症和应激增加了此类患者对维生素 C 的代谢需求有关^[33]。维生素 C 是人体重要的抗氧化成分, 具有抗氧化、抗炎、减轻缺血 / 再灌注损伤、免疫支持等作用。近年来, 重症患者以补充维生素为主的代谢复苏受到越来越多的关注。Marik 等^[34]研究发现, “鸡尾酒疗法”即早期应用维生素 C、氢化可的

松和硫酸素可有效预防脓毒症/脓毒性休克患者器官功能障碍进展,降低病死率。还有研究表明,应用维生素C可明显缩短重症患者机械通气时间和ICU住院时间^[35]。然而,维生素C作为一种新的辅助治疗药物,在重症患者中的应用具有争议。

本次Meta分析显示,维生素C不能降低重症患者的病死率,这与Putzu等^[36]进行的Meta分析结果一致。ICU患者是一个具有高度异质性的群体,根据疾病类型进行亚组分析显示,维生素C可以降低脓毒症/脓毒性休克患者的病死率,这与常雪妮等^[37]进行的Meta分析结果有所不同,可能与本次Meta分析纳入的文献更多、样本量更大有关。维生素C作为合成血管加压素、去甲肾上腺素的金属酶的辅助因子,在重症患者尤其是脓毒症/脓毒性休克患者中发挥着重要作用。有研究显示,90%的脓毒症/脓毒性休克患者伴有维生素C缺乏^[32]。现有的研究证据表明,补充维生素C可以减轻脓毒症/脓毒性休克患者氧化应激损伤、器官功能障碍,改善微循环,减少对血管活性药物的依赖。虽然初步证据支持维生素C用于脓毒症/脓毒性休克患者,但是合理的用药时机、给药方式以及与其他抗氧化药物的相互作用等还需进一步研究。目前关于维生素C用于脓毒症/脓毒性休克的大样本、高质量的RCT研究正在进行,这将会为我们提供更多的证据。

亚组分析显示,对于接受心脏外科手术的患者,围手术期应用维生素C可以降低术后房颤发生率。据报道,心脏手术后房颤发生率为17%~33%,虽然80%的患者在治疗后恢复窦性心律,但出现神经认知功能障碍的风险显著增加,从而导致ICU住院时间及总住院时间延长^[38]。缺血/再灌注损伤、氧化应激在心脏外科手术后房颤的病理生理过程中起着重要的作用,维生素C作为高效的抗氧化剂,可以清除自由基、减轻氧化应激、保护心肌,从而预防心脏手术后房颤的发生。但是关于维生素C预防心脏外科手术后房颤的研究结论不一,尚存在争议。本次亚组分析显示,围手术期应用维生素C可减少心脏外科手术后房颤的发生率,与Hu等^[39]的Meta分析结论一致。

本次Meta分析显示,维生素C能明显缩短重症患者的ICU住院时间和总住院时间,该结论与Hemilä等^[35]的研究结论一致。维生素C廉价、有效,在重症患者中的应用十分具有前景,为重症患者的

治疗和维生素C的临床研究带来了新的思路。

本次Meta分析纳入的研究较多,样本量较大,但是由于临床背景不同,各研究过程中维生素C的给药时机、方式和剂量存在差异,因此可能会对研究结果产生影响。本次Meta分析初步探索了维生素C对重症患者预后的影响,未来尚需要高质量的RCT研究加以验证。此外,需要对维生素C最佳的应用时机、量-效关系、给药方式、适用人群以及与其他药物联用时的相互作用进行探索,同时需要开发重症患者维生素C床旁快速检测技术,以期更好地应用这一药物。

本研究的局限性:首先,本次Meta分析纳入的文献均为英文文献,对代表性有影响,可能存在一定的偏倚,进而影响结论的外推性。其次,研究对象为ICU患者,范围较广,存在一定的临床异质性,虽然进行了亚组分析,可能仍然存在混杂。此外,纳入的研究中试验组维生素C的剂量、给药方式有所不同,并且部分文献未使用盲法和未详细描述分配隐藏的办法,可能影响了Meta分析的质量。

4 结论

本次Meta分析显示,维生素C不能降低重症患者的病死率,但能缩短ICU住院时间和总住院时间。亚组分析显示,维生素C可降低脓毒症/脓毒性休克患者的病死率以及降低接受心脏外科手术患者术后房颤的发生率。该结论对临床工作具有一定参考价值,维生素C在重症患者的治疗中具有广泛的前景,但仍需高质量的RCT进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Amrein K, Oudemans-van Straaten HM, Berger MM. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (11): 1940-1944. DOI: 10.1007/s00134-018-5107-y.
- [2] Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: the scientific rationale [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 189: 63-70. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.04.007.
- [3] Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. Vitamin C: should we supplement? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24 (4): 248-255. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000510.
- [4] Bansal D, Bhalla A, Bhasin DK, et al. Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2011, 17 (3): 174-179. DOI: 10.4103/1319-3767.80379.
- [5] Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmacutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (1): 131-144. DOI: 10.1097/01.CCM.0000297954.45251.A9.
- [6] Berger MM, Soguel L, Shenkin A, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically

- ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (4): R101. DOI: 10.1186/cc6981.
- [7] Bjordahl PM, Helmer SD, Gosnell DJ, et al. Perioperative supplementation with ascorbic acid does not prevent atrial fibrillation in coronary artery bypass graft patients [J]. *Am J Surg*, 2012, 204 (6): 862–867; discussion 867. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.03.012.
- [8] Castillo R, Rodrigo R, Perez F, et al. Antioxidant therapy reduces oxidative and inflammatory tissue damage in patients subjected to cardiac surgery with extracorporeal circulation [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 108 (4): 256–262. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2010.00651.x.
- [9] Colby JA, Chen WT, Baker WL, et al. Effect of ascorbic acid on inflammatory markers after cardiothoracic surgery [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68 (17): 1632–1639. DOI: 10.2146/ajhp100703.
- [10] Crimi E, Liguori A, Condorelli M, et al. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Anesth Analg*, 2004, 99 (3): 857–863. DOI: 10.1213/01.ANE.0000133144.60584.F6.
- [11] Das D, Sen C, Goswami A. Effect of vitamin C on adrenal suppression by etomidate induction in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial [J]. *Ann Card Anaesth*, 2016, 19 (3): 410–417. DOI: 10.4103/0971-9784.185522.
- [12] Dehghani MR, Majidi N, Rahmani A, et al. Effect of oral vitamin C on atrial fibrillation development after isolated coronary artery bypass grafting surgery: a prospective randomized clinical trial [J]. *Cardiol J*, 2014, 21 (5): 492–499. DOI: 10.5603/CJ.a2013.0154.
- [13] Eslami M, Badkoubeh RS, Mousavi M, et al. Oral ascorbic acid in combination with beta-blockers is more effective than beta-blockers alone in the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting [J]. *Tex Heart Inst J*, 2007, 34 (3): 268–274.
- [14] Ferrón-Celma I, Mansilla A, Hassan L, et al. Effect of vitamin C administration on neutrophil apoptosis in septic patients after abdominal surgery [J]. *J Surg Res*, 2009, 153 (2): 224–230. DOI: 10.1016/j.jss.2008.04.024.
- [15] Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis [J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 32. DOI: 10.1186/1479-5876-12-32.
- [16] Galley HF, Howdle PD, Walker BE, et al. The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock [J]. *Free Radic Biol Med*, 1997, 23 (5): 768–774. DOI: 10.1016/S0891-5849(97)00059-2.
- [17] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (16): 1489–1497. DOI: 10.1056/NEJMoa1212722.
- [18] Howe KP, Clochesy JM, Goldstein LS, et al. Mechanical ventilation antioxidant trial [J]. *Am J Crit Care*, 2015, 24 (5): 440–445. DOI: 10.4037/ajcc2015335.
- [19] Nabil Habib T, Ahmed I. Early adjuvant intravenous vitamin C treatment in septic shock may resolve the vasopressor dependence [J]. *Int J Microbiol Adv Immunol*, 2017, 5 (1): 77–81.
- [20] Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al. Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients [J]. *Ann Surg*, 2002, 236 (6): 814–822. DOI: 10.1097/0000658-200212000-00014.
- [21] Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (9): 2325–2333. DOI: 10.1097/01.CCM.0000234033.65657.B6.
- [22] Papoulidis P, Ananiadou O, Chalvatzoulis E, et al. The role of ascorbic acid in the prevention of atrial fibrillation after elective on-pump myocardial revascularization surgery: a single-center experience: a pilot study [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 12 (2): 121–124. DOI: 10.1510/icvts.2010.240473.
- [23] Rodrigo R, Gutiérrez R, Fernández R, et al. Ageing improves the antioxidant response against postoperative atrial fibrillation: a randomized controlled trial [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 15 (2): 209–214. DOI: 10.1093/icvts/ivs154.
- [24] Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M, et al. A randomized controlled trial to prevent post-operative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (16): 1457–1465. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.014.
- [25] Sadeghpour A, Alizadehasl A, Kyavar M, et al. Impact of vitamin C supplementation on post-cardiac surgery ICU and hospital length of stay [J]. *Anesth Pain Med*, 2015, 5 (1): e25337. DOI: 10.5812/aapm.25337.
- [26] Safaei N, Babaei H, Azarfarin R, et al. Comparative effect of grape seed extract (*Vitis vinifera*) and ascorbic acid in oxidative stress induced by on-pump coronary artery bypass surgery [J]. *Ann Card Anaesth*, 2017, 20 (1): 45–51. DOI: 10.4103/0971-9784.197834.
- [27] Samadikhah J, Golzari SE, Sabermarouf B, et al. Efficacy of combination therapy of statin and vitamin C in comparison with statin in the prevention of post-CABG atrial fibrillation [J]. *Adv Pharm Bull*, 2014, 4 (1): 97–100. DOI: 10.5681/aph.2014.015.
- [28] Sateesh J, Bhardwaj P, Singh N, et al. Effect of antioxidant therapy on hospital stay and complications in patients with early acute pancreatitis: a randomised controlled trial [J]. *Trop Gastroenterol*, 2009, 30 (4): 201–206.
- [29] Schneider A, Markowski A, Momma M, et al. Tolerability and efficacy of a low-volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill [J]. *Clin Nutr*, 2011, 30 (5): 599–603. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.04.003.
- [30] Siriwardena AK, Mason JM, Balachandra S, et al. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis [J]. *Gut*, 2007, 56 (10): 1439–1444. DOI: 10.1136/gut.2006.115873.
- [31] Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock [J]. *J Res Pharm Pract*, 2016, 5 (2): 94–100. DOI: 10.4103/2279-042X.179569.
- [32] Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 300. DOI: 10.1186/s13054-017-1891-y.
- [33] Long CL, Maul KI, Krishnan RS, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured [J]. *J Surg Res*, 2003, 109 (2): 144–148. DOI: 10.1016/S0022-4804(02)00083-5.
- [34] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study [J]. *Chest*, 2017, 151 (6): 1229–1238. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
- [35] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (4): 708. DOI: 10.3390/nu11040708.
- [36] Putzu A, Daems AM, Lopez-Delgado JC, et al. The effect of vitamin C on clinical outcome in critically ill patients: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47 (6): 774–783. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003700.
- [37] 常雪妮, 李敏, 张正馨, 等. 维生素 C 在脓毒症及脓毒性休克患者治疗中疗效的 Meta 分析 [J/CD]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*, 2019, 12 (1): 37–41. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2019.01.007.
- Chang XN, Li M, Zhang ZX, et al. Effect of vitamin C on patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis [J/CD]. *Chin J Crit Care Med (Electronic Edition)*, 2019, 12 (1): 37–41. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2019.01.007.
- [38] Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, et al. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (3): 250–257. DOI: 10.1056/NEJMra1100109.
- [39] Hu X, Yuan L, Wang H, et al. Efficacy and safety of vitamin C for atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Surg*, 2017, 37: 58–64. DOI: 10.1016/j.ijsu.2016.12.009.