

维生素 C 辅助治疗不同疾病的应用探讨

李英杰 布祖克拉·阿布都艾尼 康绍涛 拜合提尼沙·吐尔地

新疆医科大学第一附属医院呼吸重症监护室, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830054

通信作者: 拜合提尼沙·吐尔地, Email: 1627971002@qq.com

【摘要】 维生素 C 是一种重要的循环抗氧化剂, 在血管活性物质的合成、抗炎、免疫调节和许多代谢过程中起重要作用, 维生素 C 在各种急慢性感染、肿瘤、内分泌系统和神经系统等疾病的辅助治疗中具有积极作用, 但其具体作用机制仍不明确。现通过对维生素 C 的主要生理作用、维生素 C 在辅助治疗脓毒症、病毒感染、癌症等多种疾病中的应用效果以及维生素 C 的安全性 3 个方面进行综述, 以期为后续维生素 C 相关基础及临床研究提供有效证据。

【关键词】 维生素 C; 辅助治疗; 疾病转归; 安全性

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2016D01C255)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.030

Application of vitamin C in adjuvant treatment of various kinds of diseases Li Yingjie, Buzukela Abuduaini, Kang Shaotao, Baihetinisha Tuerdi

Respiratory Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Baihetinisha Tuerdi, Email: 1627971002@qq.com

【Abstract】 Vitamin C is an important antioxidant participates in the synthesis of vascular active substances, anti-inflammatory process, immune regulation and plays a prominent role in multiple metabolic processes. Vitamin C has a positive effect on the adjuvant therapy of various acute and chronic infections, tumors, endocrine and nervous system diseases, but its specific action mechanism is still unclear. In this study, the three principal aspects of vitamin C were summarized comprehensively, including the main physiological functions of vitamin C, the application effect of vitamin C in the adjuvant treatment of sepsis, viral infection, cancer and other multiple diseases and the safety of the vitamin C, so as a valid evidence can be provided to clinicians for further study the vitamin C related basic and clinical problems.

【Key words】 Vitamin C; Adjuvant treatment; Disease outcome; Security

Fund program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2016D01C255)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.030

维生素 C 为人体必需的一种水溶性维生素, 参与人体内多种氧化还原反应的生理过程。维生素 C 作为一种低成本、易获得、有效的药物, 在脓毒症、病毒感染、癌症等多种疾病的辅助治疗中有巨大潜力, 但维生素 C 在疾病治疗中的作用机制仍不明确, 理想治疗剂量仍待确定, 维生素 C 应用于临床的安全性有待进一步评估。目前, 脓毒症、病毒感染、癌症发病率和病死率高, 是临床治疗的难点, 有待发现新的治疗靶点, 现通过对维生素 C 在多种疾病辅助治疗中的剂量及与疾病转归的关系、维生素 C 的安全性进行综合探讨, 以期维生素 C 作为辅助治疗药物的发展提供理论支持。

1 维生素 C 的生理需求量及其作用

1.1 维生素 C 的来源及生理需求量: 1912 年, 波兰裔美国生物化学家 Kazimierz Funk 在综合以往试验结果的基础上明确阐述了维生素的概念; 1928 年, 匈牙利生化学家 Szent-Gyorgyi 成功从牛肾上腺中分离出维生素 C, 并且确定其分子式为 $C_6H_8O_6$, 故又将其称为“hexuronic acid”; 1933 年, 英国化学家 Haworth 确定了维生素 C 的化学构造, 并用不同方法成功合成了维生素 C, 之后 Szent-Gyorgyi 和 Haworth 决定将维生素 C 命名为“抗坏血酸(ascorbic acid)”^[1]。除灵长类动物外, 几乎所有动物都可以自身合成维生素 C, 《中国居民膳

食营养素参考摄入量(2013 版)》^[2] 推荐儿童水溶性维生素 C 摄入量为每日 40~90 mg, 18 岁以上成年人及老年人摄入量为每日 100 mg, 孕妇在孕早期维生素 C 推荐摄入量为每日 100 mg, 孕中期、孕晚期及哺乳期妇女则为每日 115 mg, 成人可耐受维生素 C 最高摄入量为 2 000 mg。长期摄入不足、腹泻或呕吐等大量丢失的情况下, 都可造成维生素 C 缺乏, 早期可表现为疲劳、乏力等, 缺乏维生素 C 可使胶原蛋白合成受损导致细胞联结障碍, 毛细血管脆性增加, 从而引起皮下及黏膜下出血, 导致坏血病。维生素 C 缺乏时, 机体免疫力也会下降, 更容易受细菌、病毒等感染^[3]。在急性感染、肿瘤、慢性心脏疾病、手术应激等情况下, 机体需要更多的维生素 C, 肠道耐受量也会不同程度提升, 故应个体化补充维生素 C。

1.2 维生素 C 的主要生理作用: 维生素 C 的吸收、分布主要依赖于钠依赖性维生素 C 转运体(SVCTs), 仅有少部分吸收通过葡萄糖载体, 维生素 C 已被证明在血管活性物质的合成、组织生长和维持、营养平衡、抗氧化状态、免疫调节及许多代谢过程中起重要作用, 被用于防治坏血病以及各种急慢性感染、肿瘤等多种疾病的辅助治疗。

1.2.1 抗氧化作用: 一氧化氮(NO)的消耗和活性氧(ROS)

的形成是氧化应激状态下血管功能障碍和组织损伤的重要因素,维生素 C 可以清除过氧亚硝酸盐对蛋白质、脂类和脱氧核糖核酸(DNA)造成的直接损伤^[4]。维生素 C 是重要的循环抗氧化剂,能解毒已进入细胞内的外源性氧化剂自由基,还可解毒因线粒体代谢、还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶及黄嘌呤氧化酶作用下细胞内产生的超氧化物。维生素 C 也可以循环利用其他抗氧化剂,包括 α -生育酚(维生素 E)和四氢生物蝶呤(BH4),其中 BH4 在内皮型一氧化氮合酶(eNOS)调节血管功能中起着至关重要的作用。Zhao 等^[5]的研究表明,富含维生素 C 的沙棘浆果可通过防止抗氧化酶的破坏和抑制脂质过氧化来减轻丙烯酰胺引起的氧化应激症状和组织损伤。

1.2.2 抗炎作用:核转录因子 κ B(NF- κ B)作为一类普遍存在的核转录因子,参与调控炎症细胞趋化、免疫细胞活化、细胞黏附等多种生理过程中相关基因的转录,NF- κ B 能与免疫球蛋白 κ 轻链基因增强子 B 位点特异结合,调控免疫球蛋白 κ 轻链的转录,NF- κ B 通常与其抑制蛋白 I κ Bs 形成复合物,以非活性形式存在于细胞质中,各种氧自由基、细胞因子、应激刺激、细菌、病毒等均能激活 NF- κ B,NF- κ B 的激活进一步促进多种促炎细胞因子的转录,导致内皮功能障碍、凝血功能激活。有研究表明,维生素 C 可通过抑制 I κ Bs 的磷酸化来抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的 NF- κ B 激活,下调促炎介质的产生^[6]。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)是由巨噬细胞分泌的核蛋白,被认为是比 TNF、白细胞介素-1(IL-1)等早期速发型炎症因子更具意义的内毒素致死效应晚期的重要炎症介质。Kim 等学者^[7]发现,维生素 C 可减少 HMGB1 的分泌,提高脓毒症小鼠的存活率。

1.2.3 免疫调节作用:维生素 C 可能通过调节免疫细胞增殖与分化,调节辅助性 T 细胞 1(Th1)与辅助性 T 细胞 2(Th2)的平衡。维生素 C 是多种生物合成和基因调节酶的辅助因子,已被证明可以改善趋化性和吞噬作用,增强淋巴细胞增殖,并协助氧化中性粒细胞杀伤细菌。此外,维生素 C 调节促炎和抗炎细胞因子的表达,影响自然杀伤细胞(NK 细胞)对细菌感染细胞的杀伤作用,维生素 C 可增加中性粒细胞吞噬和趋化,影响巨噬细胞的迁移,改善微生物的清除,能刺激干扰素生成、T 细胞和 NK 细胞增殖并调节其功能,提高机体的免疫,增强防御功能^[8]。

1.2.4 改善循环作用:维生素 C 通过减少内皮细胞间黏附分子(ICAM)表达和白细胞黏附,改善内皮屏障功能,减少烧伤患者对液体的需求,改善微循环。维生素 C 通过恢复一氧化氮合酶(NOS)合成 NO 来改善血流分布。非吞噬细胞氧化酶(NOX)蛋白家族过表达可产生过量的 ROS,维生素 C 可能抑制 NOX 的表达和激活,增加 NO 水平,促进血栓前状态的抗聚集。此外,维生素 C 还可调节脂肪酸代谢,改善微循环和心功能,降低毛细血管的脆性。体外研究表明,同时给予维生素 C 和氢化可的松可协同保护人肺微血管内皮细胞免受内毒素的损伤,逆转脂多糖诱导的内皮屏障功能障碍^[9]。以上机制可能解释了维生素 C 在维持毛细血管有效灌注、防止危重患者血管通透性增加和水肿形成方面的

有效性^[10]。

1.2.5 协助儿茶酚胺及抗利尿激素合成作用:维生素 C 是儿茶酚胺生物合成途径中多巴胺羟化酶必需的辅助因子,促使多巴胺转化为去甲肾上腺素。研究表明,在血管麻痹性休克患者中,肠外补充维生素 C 可能会增加儿茶酚胺的合成,从而降低外源性儿茶酚胺的需求^[11-12]。维生素 C 也被证明可以通过与受体结合,促进肾上腺素激活,从而增强肾上腺素和肾上腺素能受体的活性。维生素 C 是肽酰甘氨酸 α 酰胺化单加氧酶(PAM)的辅助因子,是合成血管加压素所必需的,维生素 C 可能有助于血管加压素生物合成,增强其利尿作用^[13]。

2 维生素 C 在不同疾病中的应用

2.1 维生素 C 与感染性疾病

2.1.1 维生素 C 与脓毒症:脓毒症因其高病死率及高昂的住院费用,是现代危重病医学面临的重要挑战,脓毒症情况下,由于细胞因子的释放增加,机体细胞对维生素 C 吸收减少,也可能是炎症反应增强导致新陈代谢增加所致,脓毒性休克患者血浆维生素 C 平均浓度 $[(15.3 \pm 7.9) \text{ mmol/L}]$ 明显低于非脓毒性休克患者 $[(20.8 \pm 8.9) \text{ mmol/L}]$ ^[14]。研究表明,接受“鸡尾酒疗法”,即 HAT 疗法(维生素 C 每 6 h 1.5 g,硫酸胺素每 12 h 200 mg 和氢化可的松每 6 h 50 mg)患者的院内病死率(8.5%)较对照组(40.4%)明显下降,试验组脓毒症序贯器官衰竭评分(SOFA)和降钙素原(PCT)水平显著降低,对血管加压素的依赖减低。近期临床试验证实,HAT 疗法可缩短休克的消退时间^[12]。Fowler 等学者^[15]将 24 例脓毒症患者随机分为安慰剂组、静脉注射低剂量(50 mg/kg)维生素 C 组及高剂量(200 mg/kg)维生素 C 组,结果显示,2 种剂量维生素 C 治疗组 SOFA 评分显著下降,而安慰剂组则未下降。Zabet 等^[16]发现,静脉注射维生素 C 组 $(100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,共 3 d)的去甲肾上腺素平均用量和给药时间明显低于安慰剂组,此外,维生素 C 组 28 d 病死率明显下降,目前仍有多个临床随机对照试验(RCT)正在进行中,目的为确认维生素 C 对脓毒症患者的有益作用。

2.1.2 维生素 C 与病毒感染:Fowler Iii 等^[17]的研究显示,1 例青年女性感染呼吸道肠病毒和鼻病毒,导致急性肺损伤并迅速进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),入院 3 d 机械通气支持失败后迅速启动体外膜肺氧合(ECMO),并给予静脉注射 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 维生素 C 辅助治疗,病情很快恢复,于入院 7 d 时停止 ECMO 和机械通气,将维生素 C 逐渐减量至 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,以 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持至出院前,入院 12 d 患者出院,出院后无需氧疗,30 d 后随访显示患者已完全康复。维生素 C 对参与病毒免疫反应的 T 淋巴细胞和 NK 细胞的发育和成熟具有积极作用,维生素 C 可显著减轻水痘-带状疱疹病毒再激活导致的长期疱疹后神经痛。一项 RCT 结果表明,口服维生素 C(每日 6 g)组士兵患普通感冒的优势比(OR)为 0.8,安慰剂组 OR 为 1.0,研究证实维生素 C 可以预防感冒^[18]。事实上,高剂量(1.5 mg/kg)维生素 C 已在临床使用了几十年,最近美国国立卫生研究院(NIH)专家指出,该剂量方案是安全的,无严重副作用^[19]。不管是严重

急性呼吸综合征(SARS)、中东呼吸综合征(MERS),还是新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎),病毒导致氧化应激增加,患者出现 ARDS、多器官功能衰竭(MOF)等各种并发症是死亡的主要原因,维生素 C 在减轻肺部炎症方面的潜在作用可能在冠状病毒感染引起的肺损伤中发挥关键作用。大剂量维生素 C 不仅可以提高抗病毒能力,更重要的是能够预防和治疗 ARDS,缓解严重急性呼吸道感染,新冠肺炎综合救治专家共识^[20]推荐轻型和普通型患者给予维生素 C 每日 50~100 mg/kg 静脉滴注(静滴),重症与危重症患者推荐使用大剂量(每日 100~200 mg/kg)维生素 C 静滴用于“细胞因子风暴”的防治,持续使用时间均以氧合指数显著改善为目标。

2.1.3 维生素 C 与特殊感染:刘莉等^[21]发现,与 2HRZE/4HR 常规治疗肺结核(对照组)相比,以 2HRZE/4HR + 维生素 C 每次 0.1 g、每日 3 次为治疗方案的观察组患者在治疗第 4 个月和第 6 个月的痰菌转阴率分别为 86.4% 和 97.0%,对照组同期分别为 72.1% 和 86.8%,结核症状消失时间及肺功能指标恢复时间较对照组明显缩短,病灶缩小率等均高于对照组,观察组患者皮疹、胃肠道反应、白细胞减少、肝损伤等抗结核过程中的不良反应发生率显著低于对照组,观察组停药 2 年后肺结核复发率显著低于对照组。研究也表明,维生素 C 可辅助抗结核药物抑制结核分枝杆菌生长,缩短抑菌时间,维生素 C + 常规抗结核组患者 1 个月痰菌转阴率、肺部病灶吸收情况均明显优于常规治疗组,提示一线抗结核药物联用维生素 C 可以缩短结核病治疗时间^[22]。破伤风是一种由破伤风梭状芽孢杆菌毒素引起的疾病,常规治疗的同时静脉注射维生素 C 每日 1 g,结果显示,在 1~12 岁破伤风患者中,维生素 C 治疗使病死率下降至 0;在 13~30 岁患者中,病死率下降 45%^[23]。

2.2 维生素 C 与癌症:维生素 C 作为重要的抗氧化剂及各种重要酶的辅因子,在癌症发生发展中起关键作用,近期在静脉注射维生素 C ($1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 共 25 个疗程,每周 3 次)辅助治疗难治性晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效观察中发现,24 个月后观察组无进展生存期和总生存期显著延长,生活质量显著提高,治疗 3 个月后观察组疾病控制率(42.9%)明显高于对照组(16.7%)^[24]。乳腺癌患者血清维生素 C 水平低于健康人群,血清维生素 C 可能与乳腺癌的发生发展相关。对犬黑色素瘤的体外研究显示,维生素 C 通过促凋亡蛋白 Bax 诱导细胞凋亡^[25]。Zhou 等^[26]发现,维生素 C 能使口腔鳞状细胞癌(OSCC)细胞的细胞周期阻滞在 G0/G1 期,这与肿瘤抑制因子 p53 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 的激活有关,提示维生素 C 在 OSCC 中的抗癌作用具有相当大的潜力。维生素 C 已被确定为一种有潜在价值的抗癌剂,其作用取决于自氧化作用产生的过氧化氢(H_2O_2)的积累,而肿瘤细胞的增殖、浸润、转移等过程对 H_2O_2 有较强的依赖性,也对其变化非常敏感, H_2O_2 过度升高或过度降低均会促使肿瘤细胞凋亡^[27]。

2.3 维生素 C 与心血管疾病:过度氧化、维生素 C 等抗氧化剂不足、胶原蛋白合成障碍是心血管疾病的危险因素,可导致粥样斑块形成、管腔狭窄和堵塞以及心肌缺血和梗死。

维生素 C 主要通过抑制 NADPH 氧化酶的表达,清除 ROS,提高 BH4 水平,维持小动脉内皮细胞内 NO 和前列环素的正常水平来调节血管扩张反应。高血压、肥胖、高血脂、糖尿病等因素是导致动脉粥样硬化的主要危险因素,早期研究即表明,血浆维生素 C 水平与心脏病患者心力衰竭的发生率呈负相关,维生素 C 可通过影响血管壁胶原蛋白和葡萄糖胺聚糖的合成、胆固醇代谢和三酰甘油水平,增加高密度脂蛋白胆固醇水平,从而改善动脉粥样硬化^[28]。西番莲维生素 C 含量丰富,临床研究表明,口服 50% 西番莲果汁后 30 min,心脏自主功能指标高频功率和总功率均明显高于对照组,低频功率/高频功率比值明显低于对照组,西番莲汁可通过增强副交感神经活动来增强心脏自主功能,补充维生素 C 对心力衰竭患者心脏自主功能有益^[29]。

2.4 维生素 C 与血液系统疾病:染色体 10/11 易位家族蛋白(TET 蛋白)为 5-甲基胞嘧啶(5-mC)氧化酶,是 DNA 去甲基化过程中一种重要的酶,对维持干细胞多能性有重要作用,在急性髓系白血病(AML)和骨髓增生异常综合征(MDS)中经常发生 TET2 蛋白功能缺失,抑制 TET 介导的 5-mC 向 5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)的转化,5-mC 是 DNA 去甲基化途径中已知的中间体。最近研究表明,维生素 C 作为 TET 的直接调节剂,可能会促进 5-hmC 的生成,低剂量维生素 C 被证明在细胞水平上诱导 DNA 去甲基化^[30]。Zhao 等^[31]发现,与单纯药物治疗相比,低剂量维生素 C 和地西他滨对人骨髓细胞白血病细胞(HL60)和人急性早幼粒白血病细胞(NB4)细胞系的增殖、凋亡、TET2 表达和活性有协同作用。临床可行性和安全性评估显示,静脉给予维生素 C 未观察到明显的毒副作用。

2.5 维生素 C 与神经系统疾病:血清抗坏血酸最高水平者较血清中抗坏血酸最低水平者脑卒中风险率低 29%,早期研究表明,13 例出血性脑卒中患者血浆维生素 C 水平明显低于健康人群,并且维生素 C 水平与神经损伤严重程度及病灶大小呈显著负相关^[32]。与对照组或组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)处理的动物相比,维生素 C 单独或联合 rt-PA 可显著降低血脑屏障通透性以及线粒体膜电位(MMP)水平,改善脑水肿^[33]。Chang 等^[34]发现,肠外给予维生素 C 可以改善短暂性大脑中动脉闭塞模型大鼠的神经缺陷,降低脑梗死发生率,减轻炎症反应以及由此引起的血脑屏障破坏和脑神经元凋亡,维生素 C 辅助静脉溶栓对治疗急性缺血性脑卒中有巨大潜力。维生素 C 可以促进老年帕金森患者左旋多巴的吸收,降低帕金森患病率,近期研究显示,癫痫患者血清维生素 C 水平 $[(18.31 \pm 0.84) \mu\text{mol/L}]$ 低于对照组 $[(29.72 \pm 1.06) \mu\text{mol/L}]$,维生素 C 能减轻癫痫所致海马体损伤,降低癫痫发作的严重程度^[35]。维生素 C 主要作用机制与其清除自由基、防止膜脂质过氧化、调节神经元生物能量学、抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制剂及其抗蛋白水解特性密切相关,补充内源性维生素 C 可能抑制阿尔茨海默病相关神经退行性过程的进展和行为改变^[36]。

2.6 维生素 C 与风湿免疫系统疾病:类风湿性关节炎(RA)与炎症关节中自由基生成增加和抗氧化系统受损有关,研究

表明,治疗 45 d 后,单纯 II 型胶原(C II)诱导组 RA 大鼠血浆脂质过氧化物(LPO)、NO、铜蓝蛋白(CP)水平高于对照组,而 C II + 维生素 C (50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,连续口服 4 d)处理组及 C II + 绿茶提取物(GTE)处理组 LPO、NO、CP 等水平均较单纯 C II 组降低,提示适当摄入 GTE 和维生素 C 可有效恢复受损的氧化/抗氧化系统,延缓 RA 并发症的发生^[37]。陈虹燕等^[38]发现,口服维生素 C (每日 500 mg)治疗组和随访组的复发率分别为 35.00%、5.00%,提示维生素 C 对首次发作痛风性关节炎后的再发生有显著预防作用,维生素 C 能增加尿酸排泄,降低血清尿酸含量,缓解疼痛程度,具有临床推广价值。

3 维生素 C 的安全性分析

一项 Meta 分析研究结果显示,与对照组相比,维生素 C 辅助治疗组重症患者的重症监护病房(ICU)住院时间和总住院时间明显缩短,脓毒症或脓毒性休克患者病死率明显降低 [OR=0.65, 95% 可信区间(95%CI)为 0.43~0.99],心脏外科术后房颤的发生率亦明显降低 (OR=0.43, 95%CI 为 0.34~0.54)^[39]。维生素 C 用于治疗不同疾病的给药方式和剂量均有差异,维生素 C 辅助治疗疾病的安全性应该引起合理的关注,高剂量或低剂量补充维生素 C 可加重肾损伤,延缓肾功能恢复,诱发草酸肾病,导致草酸钙沉积继发肾功能衰竭。Buehner 等^[40]报道了 1 例血肌酐(SCr)正常的烧伤患者在接受 18 h 内 101 g 维生素 C 辅助复苏治疗后,次日发展为急性肾损伤(AKI)伴乳酸酸中毒的案例,提示复杂烧伤复苏中接受高剂量维生素 C 治疗的患者可能引起草酸钙肾病并导致 AKI,维生素 C 也可引起渗透性利尿。此外,对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症患者静脉注射高剂量维生素 C 有发生溶血的风险,快速注射后可出现局部疼痛和注射部位刺痛等反应,故应谨慎应用于 G6PD 缺乏症患者^[41]。何娟等^[42]证实,与单用万古霉素相比,根据病情辅以每日剂量为(112.3±67.7)mg · kg⁻¹ · d⁻¹的维生素 C,患者 SCr 水平明显降低(P<0.05),提示重症患者临床应用万古霉素时,可联用维生素 C 以降低药物毒副作用,减轻肾损伤。我国维生素 C 注射液说明书推荐成人剂量为每次 0.10~0.25 g、每日 1~3 次,而长期应用维生素 C 每日 2~3 g 停药后可引起坏血病,过快静脉注射可引起头晕、晕厥等。过量的维生素 C 目前尚无明显对人体有害的证据,但当口服维生素 C 达最高耐受量时,由于肠道渗透压的改变,会产生恶心、呕吐、轻微腹泻等消化道症状,同时也可能影响其他营养素的吸收,与健康人群相比,严重感染人群的安全剂量范围可能扩大到更高的水平。关于高剂量维生素 C 的严重危害鲜有报道,维生素 C 似乎是对多种疾病的一种安全干预,早期研究结果显示,维生素 C (150~200 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)联合黄芪注射液可以改善病毒性心肌炎患儿腹痛、恶心等症状,并缩短疗程,且无相关不良反应报道^[43]。

因此,适当的浓度及缓慢的输液速度可以考虑应用于所有能接受维生素 C 治疗的患者,但在临床广泛应用前,我们仍需大量研究数据来支持维生素 C 在辅助治疗疾病中的有效性及安全性^[44]。

4 未来研究空间

维生素 C 水平的降低与多种疾病的病理性改变相关,已有大量研究支持维生素 C 在脓毒症、癌症、病毒感染、血液系统恶性疾病、脑梗死等多种疾病辅助治疗中的积极作用,是早期预防氧化应激损伤的有效措施,但维生素 C 在疾病治疗中的具体作用机制目前尚不明确,仍需大量研究进一步探索维生素 C 辅助治疗疾病可能的作用靶点,明确作用机制,并评估其安全性,确定维生素 C 应用于不同疾病的安全剂量、频次及疗程,希望对维生素 C 应用于疾病的辅助治疗中达成共识,并广泛应用于临床实践。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Carpenter KJ. The discovery of vitamin C [J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, 61 (3): 259-264. DOI: 10.1159/000343121.
- [2] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2013 版)[M]. 北京: 科学出版社, 2014: 12-35. Chinese Nutrition Society. Reference intakes of dietary nutrients for Chinese residents (2013 Edition) [M]. Beijing: Science Press, 2014: 12-35.
- [3] Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function [J]. *Nutrients*, 2017, 9 (11): 1211. DOI: 10.3390/nu9111211.
- [4] Kirsch M, de Groot H. Ascorbate is a potent antioxidant against peroxynitrite-induced oxidation reactions. Evidence that ascorbate acts by re-reducing substrate radicals produced by peroxynitrite [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (22): 16702-16708. DOI: 10.1074/jbc.M909228199.
- [5] Zhao S, Sun H, Liu Q, et al. Protective effect of seabuckthorn berry juice against acrylamide-induced oxidative damage in rats [J]. *J Food Sci*, 2020, 85 (7): 2245-2254. DOI: 10.1111/1750-3841.15313.
- [6] Baek SC, Lee D, Jo MS, et al. Inhibitory effect of 1,5-dimethyl citrate from sea buckthorn (*hippophae rhamnoides*) on lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW 264.7 mouse macrophages [J]. *Foods*, 2020, 9 (3): 269. DOI: 10.3390/foods9030269.
- [7] Kim SR, Ha YM, Kim YM, et al. Ascorbic acid reduces HMGB1 secretion in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells and improves survival rate in septic mice by activation of Nrf2/HO-1 signals [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 95 (4): 279-289. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.04.007.
- [8] van Gorkom GNY, Klein Wolterink RGJ, Van Elssen CHM, et al. Influence of vitamin C on lymphocytes: an overview [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7 (3): 41. DOI: 10.3390/antiox7030041.
- [9] Barabutis N, Khangoor V, Marik PE, et al. Hydrocortisone and ascorbic acid synergistically prevent and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction [J]. *Chest*, 2017, 152 (5): 954-962. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.014.
- [10] Barabutis N, Khangoor V, Marik PE, et al. Hydrocortisone and ascorbic acid synergistically prevent and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction [J]. *Chest*, 2017, 152 (5): 954-962. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.014.
- [11] Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, et al. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2013, 28 (4): 314-328. DOI: 10.1007/s12291-013-0375-3.
- [12] Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, et al. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: the ORANGES trial [J]. *Chest*, 2020, 158 (1): 164-173. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.049.
- [13] Gordon DS, Rudinsky AJ, Guillaumin J, et al. Vitamin C in health and disease: a companion animal focus [J]. *Top Companion Anim Med*, 2020, 39: 100432. DOI: 10.1016/j.tcam.2020.100432.
- [14] 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.
- [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] 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.
- [17] Fowler Iii AA, Kim C, Lepler L, et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome [J]. World J Crit Care Med, 2017, 6 (1): 85-90. DOI: 10.5492/wjccm.v6.i1.85.
- [18] Kim TK, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: randomised controlled trial [J]. BMJ Mil Health, 2020. DOI: 10.1136/bmjmilitary-2019-001384.
- [19] National Cancer Institute. Therapies Editorial Board. High-dose vitamin C (PDQ®)-health professional version [EB/OL]. (2020-02-09) [2020-07-20]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/vitamin-c-pdq>.
- [20] 上海市新型冠状病毒病毒临床救治专家组. 上海市 2019 冠状病毒病综合救治专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38 (3): 134-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.03.002. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for Corona Virus Disease 2019. Comprehensive treatment and management of corona virus disease 2019: expert consensus statement from Shanghai City [J]. Chin J Infect Dis, 2020, 38 (3): 134-138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.03.002.
- [21] 刘莉, 周祎, 甘昭平. 维生素 C 改善肺结核患者痰菌转阴率及药物肝损伤的研究 [J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17 (8): 40-44. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.010. Liu L, Zhou Y, Gan ZP. Vitamin C improves the sputum negative rate and drug liver injury in patients with pulmonary tuberculosis [J]. Clin Med J, 2019, 17 (8): 40-44. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.010.
- [22] Vilchèze C, Kim J, Jacobs WR Jr. Vitamin C potentiates the killing of *Mycobacterium tuberculosis* by the first-line tuberculosis drugs isoniazid and rifampin in mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62 (3): e02165-17. DOI: 10.1128/AAC.02165-17.
- [23] Hemilä H, Koivula T. Vitamin C for preventing and treating tetanus [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013 (11): CD006665. DOI: 10.1002/14651858.CD006665.pub3.
- [24] Ou JW, Zhu XY, Chen PF, et al. A Randomized phase II trial of best supportive care with or without hyperthermia and vitamin C for heavily pretreated, advanced, refractory non-small-cell lung cancer [J]. J Adv Res, 2020, 24: 175-182. DOI: 10.1016/j.jare.2020.03.004.
- [25] Shin H, Nam A, Song KH, et al. Anticancer effects of high-dose ascorbate on canine melanoma cell lines [J]. Vet Comp Oncol, 2018, 16 (4): 616-621. DOI: 10.1111/vco.12429.
- [26] Zhou J, Chen C, Chen X, et al. Vitamin C promotes apoptosis and cell cycle arrest in oral squamous cell carcinoma [J]. Front Oncol, 2020, 10: 976. DOI: 10.3389/fonc.2020.00976.
- [27] 王晓琴, 王振华, 张波. 过氧化氢与肿瘤发生发展的关系 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22 (7): 1576-1578. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2011.07.012. Wang XQ, Wang ZH, Zhang B. The role of hydrogen peroxide in tumor genesis and growth [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2011, 22 (7): 1576-1578. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2011.07.012.
- [28] 成长, Thomas L. 冠状动脉粥样硬化病因病理及功能医学临床干预探讨 [J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6 (3): 365-369. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2019.03.019. Cheng Z, Thomas L. Clinical intervention of coronary atherosclerosis in etiology, pathology and functional medicine [J/CD]. Electron J Metab Nutr Cancer, 2019, 6 (3): 365-369. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2019.03.019.
- [29] Prasertsri P, Booranasuksakul U, Naravoratham K, et al. Acute effects of passion fruit juice supplementation on cardiac autonomic function and blood glucose in healthy subjects [J]. Prev Nutr Food Sci, 2019, 24 (3): 245-253. DOI: 10.3746/pnf.2019.24.3.245.
- [30] Scopim-Ribeiro R, Machado-Neto JA, Campos Pde M, et al. Ten-eleven-translocation 2 (TET2) is downregulated in myelodysplastic syndromes [J]. Eur J Haematol, 2015, 94 (5): 413-418. DOI: 10.1111/ejh.12445.
- [31] Zhao H, Zhu H, Huang J, et al. The synergy of vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2018, 66: 1-7. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.12.009.
- [32] Polidori MC, Mecocci P, Frei B. Plasma vitamin C levels are decreased and correlated with brain damage in patients with intracranial hemorrhage or head trauma [J]. Stroke, 2001, 32 (4): 898-902. DOI: 10.1161/01.str.32.4.898.
- [33] Allahtavakoli M, Amin F, Esmaeeli-Nadimi A, et al. Ascorbic acid reduces the adverse effects of delayed administration of tissue plasminogen activator in a rat stroke model [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2015, 117 (5): 335-339. DOI: 10.1111/bcpt.12413.
- [34] Chang CY, Chen JY, Wu MH, et al. Therapeutic treatment with vitamin C reduces focal cerebral ischemia-induced brain infarction in rats by attenuating disruptions of blood brain barrier and cerebral neuronal apoptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 155: 29-36. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.015.
- [35] Das A, Sarwar MS, Hossain MS, et al. Elevated serum lipid peroxidation and reduced vitamin C and trace element concentrations are correlated with epilepsy [J]. Clin EEG Neurosci, 2019, 50 (1): 63-72. DOI: 10.1177/1550059418772755.
- [36] Olajide OJ, Yawson EO, Gbadamosi IT, et al. Ascorbic acid ameliorates behavioural deficits and neuropathological alterations in rat model of Alzheimer's disease [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 50: 200-211. DOI: 10.1016/j.etap.2017.02.010.
- [37] Meki AR, Hamed EA, Ezam KA. Effect of green tea extract and vitamin C on oxidant or antioxidant status of rheumatoid arthritis rat model [J]. Indian J Clin Biochem, 2009, 24 (3): 280-287. DOI: 10.1007/s12291-009-0053-7.
- [38] 陈虹燕, 周上策, 陈卫琴, 等. 维生素 C 对痛风性关节炎首次发作后预防再发的疗效研究 [J]. 中国医学创新, 2019, 16 (2): 37-41. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.02.011. Chen HY, Zhou SC, Chen WQ, et al. Effect of vitamin C on recurrence of gouty arthritis after first attack [J]. Med Innovation China, 2019, 16 (2): 37-41. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.02.011.
- [39] 杜欣欣, 杨春波, 于湘友. 维生素 C 对重症患者预后影响的 Meta 分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (8): 942-948. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.006. Du XX, Yang CB, Yu XY. Effect of vitamin C on prognosis of critically ill patients: a Meta-analysis [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (8): 942-948. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.006.
- [40] Buehner M, Pamplin J, Studer L, et al. Oxalate nephropathy after continuous infusion of high-dose vitamin C as an adjunct to burn resuscitation [J]. J Burn Care Res, 2016, 37 (4): e374-379. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000233.
- [41] Lo YH, Mok KL. High dose vitamin C induced methemoglobinemia and hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [J]. Am J Emerg Med, 2020, 38 (11): 2488. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.099.
- [42] 何娟, 毛恩强, 徐文筠, 等. 大剂量维生素 C 可显著降低重症患者万古霉素的肾毒性 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (4): 468-472. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200110-00083. He J, Mao EQ, Xu WJ, et al. High dose vitamin C significantly reduces the nephrotoxicity of vancomycin in critically ill patients [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (4): 468-472. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200110-00083.
- [43] 李华梅. 大剂量维生素 C 和黄芪注射液治疗儿童病毒性心肌炎 50 例 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8 (1): 12. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2001.01.021. Li HM. Treatment of 50 cases of viral myocarditis in children with high dose vitamin C and Astragalus injection [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2001, 8 (1): 12. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2001.01.021.
- [44] 许婧, 刘京铭, 付雷, 等. 大剂量应用维生素 C 治疗相关疾病安全性的系统评价 [J]. 中国药房, 2015, 26 (9): 1229-1233. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.27. Xu J, Liu JM, Fu L, et al. Systematic review on the safety of large dose of vitamin C treatment for related diseases [J]. China Pharm, 2015, 26 (9): 1229-1233. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.09.27.