

“خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي”، 6 أغسطس ، 2020

يمكن إعادة طبع هذه المقالة مجاناً بشرط

1. أن يكون هناك إسناد واضح إلى "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي"  
Orthomolecular Medicine News Service
2. أن يتم تضمين كلاً من  
رابط الاشتراك المجاني في "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي"  
<http://orthomolecular.org/subscribe.html>  
وكذلك رابط أرشيف "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي"  
<http://orthomolecular.org/resources/omns/index.shtml>

للتنشر الفوري

## استخدام جرعة عالية من فيتامين ج (سي) عن طريق الوريد في حالات العدوى الشديدة بفيروس الجهاز التنفسي

بواسطة

(3) by DU Li-ping (1) , MEI Dan (1)\* , LI Da-kui (1) , CHEN Qi (2) , WANG Zi-hou

“خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي” 6 أغسطس ، 2020 (يتم استخدام جرعة عالية من فيتامين ج (سي) (IVC) في الوريد كجزء من العلاج الداعم للمرضى المصابين بعدوى فيروس الجهاز التنفسي الشديدة ، ولكن نظام الجرعات والفعالية السريرية لا يزالان محل جدل. تقدم مقالة المراجعة هذه الوظائف الفسيولوجية وخصائص فيتامين ج في الجسم الحي ، وآلية تأثيره المضاد للفيروسات في المختبر وفي الجسم الحي. تلخص هذه المراجعة أيضاً وتحلل الأساس النظري والأدلة السريرية الحالية لتطبيق IVC في المرضى المصابين بعدوى فيروس الجهاز التنفسي الشديدة ، بما في ذلك المرضى المصابين بأمراض خطيرة ، بالإضافة إلى تلخيص فعالية وسلامة أنظمة الجرعات المختلفة ، من أجل توفير مراجع للتطبيق السريري العقلاني.

تعد عدوى فيروس الجهاز التنفسي الحادة مرضاً يهدد الحياة ، خاصةً في حالة عدم وجود أدوية ولقاحات معينة. العلاج الداعم له أهمية خاصة في ظل هذه الظروف. استخدمت العديد من المستشفيات في الصين والعالم جرعات عالية من التسريب الوريدي لفيتامين ج (سي) (IVC) لعلاج المرضى المصابين بأمراض خطيرة وحقق نتائج إيجابية [1]. ومع ذلك ، لا تزال هناك خلافات في الميدان حول نظام الجرعات وفعالية علاج فيتامين ج (سي) . تهدف هذه المقالة إلى تحليل الآلية والأدلة السريرية للعلاج بجرعات عالية من فيتامين ج (سي) في حالات العدوى الفيروسية التنفسية الشديدة ، من أجل توفير مرجعية منطقية. التطبيقات السريرية.

معلومات الكاتب

1. DU Li-ping, MEI Dan, LI Da-kui , Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China ; 2. CHEN Qi, Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, KS Kansas City 66160, USA ; 3. WANG Zi-hou , Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China  
Corresponding author: Mei, Dan meidanpumch@163.com Funding: The Capital Health Development Research Project of China (Shoufa 2018-3-4017) and Chinese Academy of Medical

Sciences Medicine and Health Technology Innovation Project (2017-12M-1-011). Chen, Qi received no funding from any of these resources. Manuscript received 2020-04-16 by the Clinical Medication Journal. Published in Clinical Medication Journal Vol 18, No. 7. July 2020. Doi : 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2020. 07. 015 Translated into English 2020-08-01. Reprinted with permission.

تم استلام المخطوطة 16-04-2020 من قبل مجلة الطب السريري. نُشر في مجلة الطب السريري ، المجلد 18 ، العدد 7. يوليو  
Doi : 10. 3969 / 2020 ي. ISSN. 1672-3384. 2020.07.015. مترجم إلى اللغة الإنجليزية 01-08-2020. يعاد طبعتها  
بإذن.

## 1. الوظائف والخصائص الفسيولوجية لفيتامين ج (سي)

فيتامين ج (سي) (حمض الأسكوربيك) هو فيتامين أساسي قابل للذوبان في الماء ويشارك في وظائف فسيولوجية مختلفة كمضاد للأكسدة وكمعامل مساعد للعديد من الإنزيمات [2]. بسبب فقدان الوظيفة في جين L-gulonolactone oxidase (GLO) ، وهو الجين المشفر للإنزيم المهم في التخليق الحيوي لفيتامين ج (سي) ، يجب على البشر الاعتماد على تناول الخارجي لهذا الفيتامين للحفاظ على الوظائف الفسيولوجية الطبيعية [3]. في البالغين العاديين ، تناول اليوم من فيتامين ج من 0.1 جرام (للذكر 0.09 جرام ، للإناث 0.075 جرام) يمكن أن يلبي الاحتياجات اليومية [4]. يبلغ تركيز البلازما لدى البالغين الأصحاء حوالي 50-80 ميكرومول / لتر ، بينما تتجاوز تركيزات الأنسجة إلى حد كبير تركيز البلازما ويمكن أن تصل إلى مستويات الملي مول [5]. يخزن جسم الإنسان عادة حوالي 1.5 جرام من فيتامين ج (سي) في جميع الأنسجة. يمكن امتصاص جرعة فموية صغيرة واحدة (على سبيل المثال 0.2 جم) من فيتامين ج (سي) بنسبة 100% ، ولكن عند تناول جرعة واحدة كبيرة (على سبيل المثال 1.25 جم) يكون الامتصاص المعوي مشبعًا وينخفض التوافر البيولوجي إلى 33% [6]. تعطي الجرعات الكبيرة المستمرة من فيتامين ج عن طريق الفم (على سبيل المثال 3 جم كل 4 ساعات ، إجمالي الجرعة اليومية 18 جم) أقصى تركيز يبلغ حوالي 220 ميكرومول / لتر. لكن تسريب فيتامين ج (سي) بجرعات عالية في الوريد يتجاوز حدود الامتصاص المعوي ، ويمكن أن يصل أعلى تركيز في الدم إلى حوالي 15000 ميكرومول / لتر أو أعلى [7-8].

## 2. الآليات المضادة للفيروسات لفيتامين ج (سي) في الجسم الحي وفي المختبر

أظهرت الدراسات في المختبر أن فيتامين ج (سي) يمكن أن يعطل أنواعًا مختلفة من فيروسات الحمض النووي الريبوزي المنزوع الأكسجين DNA و الحمض النووي الريبوزي RNA الجائدين بمستوى تركيز يعادل تناوله كمكملات في الإنسان عن طريق الفم. يُعتقد أن الآلية المضادة للفيروسات هي أن فيتامين ج (سي) ينتج المعاملات الحرة في عملية الأكسدة الذاتية ويثبط نشاط الفيروسات عن طريق تدريك الأحماض النووية الفيروسيّة [9]. في الجسم الحي ، تم الإبلاغ عن أن فيتامين ج (سي) يحفز الأنشطة المناعية بالإضافة إلى التنشيط المباشر للأحماض النووية الفيروسيّة [9-10]. يبدو أن آلية فيتامين ج (سي) المضادة للفيروسات تحت التركيز الدوائية تختلف عن التركيز الفسيولوجي. وجدت الدراسات الخلوية والحيوانية أنه عند الوصول إلى التركيزات الدوائية (2.5~20 مللي مول / لتر) ، ينتج فيتامين ج (سي) بيروكسيد الهيدروجين تحت تحفيز أيونات فلزات انتقالية ويثبط نشاط الفيروسات دون الإضرار بالخلايا المضيفة ، مما يمنع تكاثر الفيروس في الخلية ويقلل العدوى الفيروسيّة [11-13]. تم تحقيق التأثيرات المثلى للتنشيط الفيروسي في المرحلة المبكرة من الإصابة بالفيروس (8-12 ساعة بعد الإصابة) [13]. ومع ذلك ، فإن هذه النتائج الإيجابية في الدراسات على الخلايا والحيوانات لم تصل إلى نتائج واضحة ومتسقة عند ترجمتها إلى تطبيقات سريرية. في عام 2013 ، أظهر التحليل الإحصائي التلوي الذي تضمن 29 تجربة إكلينيكية (العدد = 11306) أن الجرعات الوقائية الفموية من فيتامين ج (سي) ( $\leq 0.2$  جم / د) لم تقلل من حدوث نزلات البرد في عموم السكان [14]. ومع ذلك ، في المجموعات الفرعية التي تخضع لمجهود بدني مكثف (العدد = 598) مثل

الرياضيين المتطرفين في المجهود والجنود في التدريب الشتوي ، أدت مكملات فيتامين ج (سي) عن طريق الفم إلى تقليل حدوث نزلات البرد بنسبة 50% (RR = 0.48, 95% CI: 0.35~0.64) [14] ، مما يشير إلى أن فيتامين ج (سي) الفموي مفيد في الوقاية من نزلات البرد لبعض السكان (مثل الأشخاص الذين يمارسون نشاطاً بدنياً عالي الكثافة). وجد نفس التحليل أيضاً أن الجرعات الوقائية الفموية من فيتامين ج (سي) ( $\leq 0.2$  جم / يوم) يمكن أن تحسن مدة وشدة أعراض البرد عند تناولها قبل ظهور هذه الأعراض ، ولكن إذا تم تناولها بعد ظهور الأعراض ، لم يتم العثور على تحسينات كبيرة حتى 1 جم / د من فيتامين ج (سي) عن طريق الفم [14].

### 3. الأساس النظري لتطبيقات الحقن الوريدي بجرعات عالية من فيتامين ج في الأمراض الحادة والشديدة

تغير العديد من الحالات المرضية توازن فيتامين ج (سي) في جسم الإنسان ، ومن الأمثلة على ذلك احتشاء عضلة القلب ، والتهاب البنكرياس الحاد ، والإنتان ، وغيرها من الأمراض الحادة والشديدة. في ظل هذه الظروف ، عادةً ما ينخفض تركيز فيتامين ج (سي) بشكل ملحوظ [15-17]. أظهرت الدراسات أن انخفاض تركيز فيتامين ج (سي) في الدم (إلى حوالي 18 ميكرومول / لتر في المتوسط) هو علامة تنبؤ في المرضى الذين يعانون من تعفن الدم الشديد [18]. يرتبط انخفاض مستويات فيتامين ج (سي) في الدم بفشل العديد من الأعضاء وضعف توقعات سير المرض لدى مرضى الإنتان [19]. قد يرجع انخفاض مستويات فيتامين ج (سي) إلى آليتين على الأقل. من ناحية ، يؤثر إطلاق السيتوكينات الالتهابية مثل عامل نخر الورم ( $\alpha$  TNF) و إنترلوكين- $\beta 1$  ( $IL-1\beta$ ) على التنظيم الخلوي لامتصاص فيتامين ج (سي) ، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات فيتامين ج (سي) داخل الخلايا [20]. من ناحية أخرى ، كما هو الحال في الأمراض الحادة والشديدة ، يزداد الإجهاد التأكسدي وإنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) ، فإنه يزداد استخدام مضادات الأكسدة مثل فيتامين ج (سي) بشكل حاد. تنبع زيادة الطلب والاستخدام لفيتامين ج (سي) أيضاً من الحاجة إلى إنتاج المزيد من خلايا الدم البيضاء وتمايزها [21]. في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة التي يسببها الإنتان (ARDS) ، يمكن لفيتامين ج (سي) تقوية الحاجز الظهاري للرئة ، وتسريع إزالة الانصباب الرئوي عن طريق تعزيز التنظيم اللاجيني والنسخ للبروتينات في المسارات المتعددة بما في ذلك أكوابورين-5، والبروتين العقدي المنظم لغشاء التليف الكيسي (CFTR) ، وقناة الصوديوم الظهارية و  $Na^+ / K^+ ATPase$  [22]. أظهرت الدراسات أيضاً أن التسريب الوريدي لجرعات كبيرة من فيتامين ج (سي) (IVC) قلل بشكل كبير من مستويات الحمض النووي الجائلة و سينديكان-1 الجائل في مرضى متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ، وكلاهما مرتبط بزيادة خطر فشل الأعضاء المتعددة و الوفاة بسبب متلازمة الضائقة التنفسية الحادة [2]. بالإضافة إلى ذلك ، تعتبر قلة اللمفاويات سمة سريرية شائعة في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة. فيتامين ج (سي) هو عامل أساسي لتعزيز إنتاج الخلايا الليمفاوية ونشاطها ، وهو مهم لعمل الخلايا الليمفاوية [23]. لذلك ، من المعقول استخدام IVC في المراحل المبكرة من الإنتان الشديد [24].

### 4. الأدلة السريرية لتطبيق IVC في المرضى المصابين بأمراض حادة و شديدة

#### 4.1. فعالية وسلامة IVC في المرضى المصابين بأمراض حادة و شديدة

في وقت مبكر من عام 1989 ، كانت هناك تقارير عن التطبيق الفعال لـ IVC في المرضى الذين يعانون من أمراض حادة و شديدة ، وخاصة في مرضى ARDS مع IVC 1جم كل 6 ساعات مع مضادات الأكسدة الأخرى (إن أسيتيل سيستا بين ، السيلينيوم وفيتامين E) [25]. أظهرت النتائج أن معدل الوفيات في مجموعة المعالجة (العدد = 16) كان أقل بشكل ملحوظ من المجموعة الضابطة (العدد = 16) (37% مقابل 71% ،  $P < 0.01$ ). أظهرت ورقة بحثية نُشرت في عام 2014 تشير إلى تجربة سريرية للمرحلة الأولى من IVC في مرضى الإنتان [18] أن هناك اعتماداً على الجرعة من IVC في الوقاية من فشل العديد من الأعضاء. كانت درجة فشل الأعضاء المتسلسلة (درجة SOFA) بعد علاج IVC أقل بكثير من تلك الخاصة بمجموعة التحكم بالغفل ، وفي كل من مجموعة الجرعات العالية (50 مجم / كجم / 6 ساعات ، إجمالي 4 أيام) ومجموعة الجرعات المنخفضة (12.5 مجم / كجم / 6 ساعة ، 4 أيام) ، كان هناك انخفاض في البروتين التفاعلي C (CRP) ، والبروكالسيونين (PCT) ومؤشرات الالتهاب الأخرى مقارنة بمجموعة الدواء الوهمي [18]. لم تجد الدراسة أي أحداث سلبية متعلقة بـ IVC ، مما يشير إلى أن IVC آمن في مرضى الإنتان [18].

أظهرت دراسة أخرى بأثر رجعي نُشرت في عام 2017 باستخدام IVC (1.5 جم/6 ساعات، 4 أيام أو حتى الخروج من وحدة العناية المركزة) جنباً إلى جنب مع الهيدروكورتيزون وفيتامين B1 في تعفن الدم الشديد والصدمة الإنتانية (العدد = 47) أنه بالمقارنة مع مجموعة التحكم التاريخية (العدد = 47) ، تم تخفيض معدل وفيات المستشفى بنسبة 31.9% ، كما تم تقليل مدة استخدام رافعات ضغط

الدم بشكل كبير (18.3 ساعة مقابل 54.9 ساعة ،  $P < 0.001$ ) [26]. أظهرت تجربة أخرى ذات شواهد معشاة مزدوجة التعمية أحادية المركز (العدد = 28) أن IVC عند 25 مجم / كجم / 6 ساعات لمدة 3 أيام قللت بشكل كبير من معدل الوفيات خلال 28 يوماً مقارنة بمجموعة التحكم العفلي (14.3% مقابل 64.3% ،  $P < 0.01$ ) [27].

ومع ذلك ، فإن التأثير العلاجي لفيتامين ج (سي) موضع تساؤل حيث أظهر عدد من الدراسات السريرية الأخرى نتائج متضاربة. في عام 2019 ، أظهر تحليل إحصائي تلوي شمل 44 دراسة لما مجموعه 6455 مريضاً في حالة حرجة أن فيتامين ج (سي) بشكل عام لم يحسن معدل الوفيات أو مدة الإقامة في المستشفى أو الإقامة في وحدة العناية المركزة [28]. ومع ذلك ، فإن التحليل التلوي لم يميز بين تناول عن طريق الفم والحقن الوريدي ، ولم يميز بين الجرعات العالية والمنخفضة. قامت العديد من الدراسات في الصين أيضاً بمراجعة وتقييم بشكل منهجي لتأثير فيتامين ج (سي) في توقعات سير المرض لدى المرضى المصابين بأمراض شديدة أو تعفن الدم [29-30] ، ولم تجد أيضاً انخفاضاً في معدل الوفيات ، وخلافاً في وقت الاستشفاء في وحدة العناية المركزة وإجمالي وقت الاستشفاء. مرة أخرى ، لم تميز هذه الدراسات أيضاً بين جرعات فيتامين ج (سي) وطرق الإعطاء.

إن بحث CITRIS-ALI الذي نُشر في عام 2019 [31] عبارة عن تجربة إكلينيكية واسعة النطاق متعددة المراكز وعشوائية ومزدوجة التعمية وتم التحكم فيها باستخدام العلاج الوهمي للمرضى الذين يعانون من تعفن الدم ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة. تلقت مجموعة IVC (العدد = 84) فيتامين ج (سي) 50 مجم / كجم كل 6 ساعة عن طريق الوريد لمدة 4 أيام ، وتلقت المجموعة الضابطة دواءً وهمياً (العدد = 83). تم العثور على أن المجموعتين لم يكن بينهما فرق كبير في العديد من مؤشرات نقطة النهاية الأولية ، أي درجة SOFA لليوم الرابع ، ومستويات CRP لليوم السابع ومستويات الترومبوموديولين ( $P > 0.05$ ) ، ولكن في نقطة النهاية الثانوية ، الوفيات خلال 28 يوم ، كانت مجموعة IVC أقل بشكل ذو دلالة من المجموعة الضابطة (29.8% مقابل 46.3% ،  $P < 0.05$ ). لم يتم العثور على أحداث سلبية ذات صلة بالدراسة خلال الدراسة.

يُعد بحث VITAMINS الذي نُشر في فبراير 2020 [32] أكبر تجربة سريرية على IVC حتى الآن [32]. جنبت هذه التجربة العشوائية ذات الشواهد العشوائية، متعددة المراكز ، المفتوحة التسمية 211 مريضاً يعانون من الصدمة الإنتانية. أعطيت مجموعة التدخل (العدد = 107) تسريباً وريدياً لفيتامين ج (سي) 1.5 جم كل 6 ساعة ، هيدروكورتيزون 50 مجم كل 6 ساعة ، وفيتامين ب 1 ، تم إعطاء مجموعة التحكم (العدد = 104) هيدروكورتيزون في الوريد بمفرده 50 مجم كل 6 ساعة ؛ تم إعطاء كلتا المجموعتين الدواء حتى تخفيف الصدمة أو أطول 10 أيام. أظهرت النتائج عدم وجود فرق إحصائي في نقطة النهاية الأولية - زمن البقاء على قيد الحياة لمدة 7 أيام بدون استخدام رافع لضغط الدم (122.1 ساعة مقابل 124.6 ساعات ،  $P > 0.05$ ) ، وكذلك عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في معظم نقاط النهاية الثانوية ، مثل معدل الوفيات خلال 28 يوم ، والوقت التراكمي غير المصحوب برفع لضغط الدم لمدة 28 يوماً ، ومدة الإقامة في المستشفى ، وما إلى ذلك. كان أداء مجموعة التدخل أفضل فقط في انخفاض درجة SOFA في اليوم الثالث (-2 نقطة مقابل 1- نقطة ،  $P < 0.05$ ). لم تقترح هذه الدراسة أي تحسن في التأثيرات العلاجية باستخدام نظام التوليف الثلاثي لفيتامين ج (سي) (1.5 جم كل 6 ساعة) + هيدروكورتيزون + فيتامين ب 1 مقارنة بالهيدروكورتيزون وحده.

#### 4. 2. الأبحاث على نظم جرعات مختلفة من IVC

قد يكون الجدول والنتائج المتضاربة من دراسات مختلفة مرتبطين بالجرعات المختلفة وتوقيت إعطاء فيتامين ج (سي)

ومع ذلك ، لم يتم تحديد خطة الجرعة المثلى بعد. تم الإبلاغ عن دراسة لحركية الدواء في 20 مريضاً في حالة حرجة باستخدام جرعات وطرق تسريب مختلفة IVC [33]. تم تقسيم المشاركين بشكل عشوائي إلى 4 مجموعات: 2 جم / يوم (1 جم كل 12 ساعة 15 دقيقة من التسريب الوريدي السريع) ، 2 جم / يوم (التسريب الوريدي المستمر) ، 10 جم / يوم (5 جم / 12 ساعة 15 دقيقة من التسريب الوريدي السريع) و 10 جم / يوم (التسريب الوريدي المستمر) ، مع إعطاء كل مجموعة IVC لمدة 48 ساعة. أظهرت النتائج وجود علاقة خطية بين جرعات فيتامين ج (سي) وتركيزات الدم. جرعة 2 جم / يوم فقط جلبت تركيز الدم إلى المستوى الفسيولوجي الطبيعي

، وحقت 10 جم / يوم تركيزات عالية للغاية. مع التسريب السريع ، كانت هناك ذروة تركيز عند حوالي ساعة واحدة من التسريب مع Cmax في نطاق 1060 ~ 1391 ميكرومول / لتر ، بينما مع التسريب المستمر ، لم يتم اكتشاف قيمة ذروة البلازما ، وتذبذب تركيز الدم في الحالة المستقرة بين 228 و 1681 ميكرومول / لتر. كان التركيز الأقصى الذي تم تحقيقه من خلال التسريب المستمر أقل من التسريب النبضي السريع لنفس الجرعة بأجزاء. اقترح المؤلفون أيضاً أن التركيز العالي الناتج عن 10 جم / يوم IVC يمكن أن يوفر طريقة مواتية للخلايا لتناول فيتامين ج (سي) بسرعة ، ولكنه قد يزيد أيضاً من إفراز البول للأكسالات وخطر الإصابة بقلع استقلابي خفيف. لم تكن الدراسة قاطعة بشأن ما إذا كان التسريب النبضي السريع يمكن أن يوفر تأثيرات علاجية أفضل من التسريب المستمر. بعد 48 ساعة من توقف التسريب ، مستويات فيتامين ج (سي) في الدم في مجموعة 2 جم/يوم ومجموعة 10 جم / يوم لم تعد ذات دلالة إحصائية ( $P > 0.05$ ) ، وكان لدى 15 ٪ من المرضى مستويات فيتامين ج (سي) أقل من الحد الأدنى للمستوى الفسيولوجي الطبيعي ، مما يشير إلى أن مسار العلاج قد يحتاج إلى إطالة فترة العلاج لمنع نقص فيتامين ج (سي) في المرضى المصابين بأمراض خطيرة.

## 5. الأدلة على التطبيق السريري لـ IVC في العدوى الفيروسية التنفسية الحادة

في وقت مبكر من عام 2003 في اندلاع المتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (سارس) ، اقترح بعض العلماء خارج الصين استخدام فيتامين ج (سي) للعدوى الفيروسية التنفسية الحادة [34]. في عام 2017 ، أول استخدام ناجح لـ IVC في الولايات المتحدة لعلاج متلازمة الضائقة التنفسية الحادة الناجمة عن عدوى الفيروس *enterovirus/rhinovirus*. تلقى المريض جرعة يومية مقدارها 0.2 جم / كجم مقسمة إلى 4 حقن وريدية بالتسريب [35]. بالإضافة إلى ذلك ، هناك تقارير متفرقة عن أن فيتامين ج (سي) يسيطر بشكل فعال على الإنفلونزا (بما في ذلك A H5N1 إنفلونزا الطيور) [36]. ومع ذلك ، لم تكن هناك دراسة سريرية عشوائية محكمة منشورة حول علاج العدوى الفيروسية التنفسية الشديدة باستخدام IVC. منذ اندلاع COVID-19 الناجم عن SARS-CoV-2 في نهاية عام 2019 ، استخدمت العديد من المستشفيات في العيادات في الصين IVC في علاج COVID-19 واكتسبت خبرة ونتائج إيجابية في الحالات الفردية [1]. في "إجماع الخبراء حول العلاج الشامل لمرض فيروس كورونا 2019 في مدينة شنغهاي" [37] ، يوصى باستخدام IVC عندما تكون الحالات الخفيفة إلى المتوسطة معرضة لخطر التقدم إلى حالات أكثر خطورة. يوصى باستخدام IVC أيضاً في "إجماع الخبراء حول الاستخدام العقلاني السريري لأدوية الالتهاب الرئوي التاجي الجديد في مقاطعة قوانغدونغ (الإصدار الثالث)" في منع وتقليل "عاصفة السيتوكين" [38]. بناءً على الخبرة العلاجية المكتسبة في شنغهاي ، استخدمت المستشفيات في نيويورك بالولايات المتحدة الأمريكية أيضاً IVC في المرضى الذين يعانون من COVID-19 الشديد ، مع جرعات محددة يحددها الطبيب المعالج. في فبراير 2020 ، تولى مستشفى Zhongnan التابع لجامعة ووهان زمام المبادرة في إطلاق المرحلة الثانية رسمياً من تجربة إكلينيكية عشوائية محكمة باستخدام IVC في الحالات الشديدة من COVID-19 [39] (NCT04264533). تستخدم الدراسة 12 جم فيتامين ج مع مضخة IV مستمرة كل 12 ساعة لمدة 7 أيام في مجموعة التدخل ، ويتم حقن مجموعة التحكم بالماء المعقم بالتوازي. نقطة النهاية الأساسية هي مدة البقاء بدون جهاز التنفس الصناعي لمدة 28 يوماً. من المتوقع أن توظف الدراسة 140 مريضاً ومن المتوقع أن تنتهي في سبتمبر 2020. تم إطلاق المرحلة الثالثة من التجارب السريرية العشوائية والمضبوطة متعددة المراكز في نوفمبر 2018 في كندا (بحث LOVIT ، NCT03680274) [40] و من المخطط أن تشمل مرضى COVID-19 يستوفون معايير تضمين التجربة المحددة للعدوى الشديدة. تتلقى مجموعة التدخل IVC 50 مجم / كجم في 30-60 دقيقة كل 6 ساعة لمدة 96 ساعة ، وتتلقى المجموعة الضابطة 5 ٪ جلوكوز أو محلول ملحي بالتوازي. نقطة النهاية الأولية هي معدل الوفيات لمدة 28 يوماً أو معدل فشل الأعضاء المستمر لمدة 28 يوماً. تخطط دراسة LOVIT لتسجيل 800 مريض ومن المتوقع أن تنتهي في نهاية عام 2022. ومن المتوقع أن تحدد البيانات السريرية عالية الجودة بشكل أوضح دور IVC في علاج الالتهابات الفيروسية التنفسية الشديدة.

## ملخص

على الرغم من أن فيتامين ج (سي) قد تم تصنيعه صناعياً منذ ما يقرب من مائة عام ، إلا أنه لا يزال هناك نقص في الإجماع العلمي على دوره في علاج الالتهابات والأورام وتعفن الدم ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة وأمراض أخرى. لا تزال العديد من الخلافات قائمة في الفعالية السريرية للعلاج الداعم بـ IVC في المرضى المصابين بأمراض خطيرة. بالنظر إلى أن الدراسات قبل السريرية في

المختبر وفي الجسم الحي قد أظهرت مجموعة واسعة المجال من التأثيرات المضادة للفيروسات لـ IVC و تأثيره المضاد للأكسدة الإجهادية وتأثيره المناعي ، تم تطبيق جرعة عالية من التسريب الوريدي لفيتامين ج (سي) بشكل تجريبي على مرضى COVID-19 الشديد ، كخيار عندما لا يوجد علاج محدد فعال ، ولكن لا تزال فعاليته وسلامته بانتظار التحقق من خلال التجارب السريرية واسعة النطاق.

## المراجع

- [1] Cheng R. Successful high-dose vitamin treatment of patients with serious and critical COVID-19 infection[EB/OL].(2020- 03-08)[2020-03-31]. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n18.shtml>.
- [2] Kashiouris M G, L'Heureux M, Cable C A, et al. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis[J]. Nutrients, 2020, 12(2):292. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/292>
- [3] Drouin G, Godin J R, Pagé B. The genetics of vitamin C loss in vertebrates[J]. Curr Genomics, 2011, 12(5):371-378. <https://www.eurekaselect.com/74669/article>
- [4] National Institutes of Health. Vitamin C fact sheet for health professionals[EB/OL].(2020-02-27)[2020-03-15]. <https://ods.od.nih.gov/FactSheets/VitaminC-HealthProfessional>.
- [5] Granger M, Eck P. Dietary vitamin C in human health[J]. Adv Food Nutr Res, 2018, 83:281-310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477224>
- [6] Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Pharmacokinetics in healthy volunteers:evidence for a recommended dietary allowance[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(8):3704- 3709. <https://www.pnas.org/content/pnas/93/8/3704.full.pdf>
- [7] Padayatty S J, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics:implications for oral and intravenous use[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(7):533-537. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15068981>
- [8] Chen Q, Espey M G, Sun A Y, et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a pmoxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(32):11105-11109. <https://www.pnas.org/content/pnas/105/32/11105.full.pdf>
- [9] Jariwalla R J, Harakeh S. Antiviral and immunomodulatory activities of ascorbic acid[J]. Subcell Biochem, 1996, 25:215- 231.
- [10] Yejin K, Hyemin K, Seyeon B, et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of Interferon-  $\alpha/\beta$  at the initial stage of Influenza A virus (H3N2)infection[J]. Immune Network, 2013, 13(2):70-74. <https://immunenet.org/DOIx.php?id=10.4110/in.2013.13.2.70>

- [11] Chen Q, Espey M G, Sun A Y, et al. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(21):8749-8754.  
<https://www.pnas.org/content/pnas/104/21/8749.full.pdf>
- [12] 程磷令, 刘雅雅, 李冰, 等. 药理剂量维生素C杀灭流感病毒的体外研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7):520-523.
- [13] 程磷令, 刘雅雅, 李冰, 等. 药理剂量维生素C体内抗流感病毒疗效研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(5):356-359.
- [14] Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 1: CD000980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440782>
- [15] Schorah C J, Downing C, Piripitsi A, et al. Totalvitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients[J]. Am J Clin Nutr, 1996, 63 (5):760-765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8615361>
- [16] Long C L, Maull K I, Krishnan R S, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured[J]. J Surg Res, 2003, 109(2):144-148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12643856>
- [17] Metnitz P G, Bartens C, Fischer M, et al. Antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 1999, 25(2):180-185.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193545>
- [18] Fowler A A, Syed A A, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis[J]. J Transl Med, 2014, 12:32. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1479-5876-12-32>
- [19] Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau G E, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk[J]. Crit Care Med, 1996, 24(3):392-397.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625625>
- [20] Seno T, Inoue N, Matsui K, et al. Functional expression of sodium-dependent vitamin C transporter 2 in human endothelial cells[J]. J Vasc Res, 2004, 41(4):345-351.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15340249>
- [21] Oudemans-van Straaten H M, Spoelstra-de Man A M, deWaard M C. Vitamin C revisited[J]. Crit Care, 2014, 18 (4):460.  
<https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-014-0460-x>
- [22] Fisher B J, Kraskauskas D, Martin E J, et al. Mechanisms of attenuation of abdominal sepsis induced acute lung injury by ascorbic acid[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303(1):L20-L32. <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajplung.00300.2011>

- [23] Van Gorkom G N Y, Klein Wolterink R G J, Van Elssen C H M J, et al. Influence of vitamin C on lymphocytes:an overview [J]. *Antioxidants(Basel)*, 2018, 7(3):e41.  
<https://www.mdpi.com/2076-3921/7/3/41>
- [24] Oudemans-van Straaten H M, Elbers P W G, Spoelstra-de Man A M E. How to give vitamin C a cautious but fair chance in severe sepsis[J]. *Chest*, 2017, 151(6):1199-1200.  
[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(17\)30018-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)30018-1/fulltext)
- [25] Sawyer M A J, Mike J J, Chavin K, et al. Antioxidant therapy and survival in ARDS[J]. *Crit Care Med*, 1989, 17(4):153.
- [26] Marik P E, 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940189>
- [27] Zabet M H, Mohammadi M, Ramezani M, et al. Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor'srequirement in septic shock[J]. *J Res Pharm Pract*, 2016, 5(2):94-100.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4843590>
- [28] Putzu A, Daems A M, Lopez-Delgado J C, 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.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30839358>
- [29] 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.
- [30] Wei X B, Wang Z H, Liao X L, et al. Efficacy of vitamin C in patients with sepsis:an updated meta-analysis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 868:172889.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870831>
- [31] Fowler A A, Truitt J D, Hite R D, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure:the CITRIS-ALI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(13):1261-1270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573637>
- [32] Fujii T, Luethi N, Young P J, et al. Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock:the VITAMINS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(5):423-431.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950979>
- [33] De Grooth H J, Manubulu-Choo W P, Zandvliet A S, et al. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients:a randomized trial of four IV regimens[J].*Chest*, 2018, 153(6):1368- 1377.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29522710>



- [34] Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52(6):1049-1050. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613951>
- [35] Fowler A A, 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. <https://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v6/i1/85.htm>
- [36] Ely J T. Ascorbic acid role in containment of the world avian flu pandemic[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2007, 232(7):847- 851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17609500>
- [37] 上海市新型冠状病毒病临床救治专家组. 上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识 [EB/OL].(2020-03-01)[2020-03-20]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>.
- [38] 广东省卫生健康委员会 . 广东印发新冠肺炎临床合理用药专家 共识(第三版)"四抗四平 衡"合理用药助力重症危重症患者救治 [EB/OL].(2020-03-08)[2020-03-20]. [http://wsjkw.gd.gov.cn/zwyw\\_gzdt/content/post\\_2924849.html](http://wsjkw.gd.gov.cn/zwyw_gzdt/content/post_2924849.html).
- [39] Peng Z Y. Vitamin C infusion for the treatment of severe 2019- nCoV infected pneumonia(NCT04264533)[EB/OL].(2020- 03-10)[2020-03-15]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533#wrapper>.
- [40] Université de S. Lessening organ dysfunction with vitamin C (LOVIT)(NCT03680274)[EB/OL].(2020-03-24)[2020-03- 25]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03680274?term=03680274&draw=2&rank=1>.