

Die Anwendung von hochdosiertem intravenösem Vitamin C bei schweren Virusinfektionen der Atemwege

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

(OMNS August 6, 2020) Die hochdosierte intravenöse Infusion von Vitamin C (IVC) wird als Teil der unterstützenden Behandlung von Patienten mit schweren Virusinfektionen der Atemwege eingesetzt, aber das Dosierungsschema und die klinische Wirksamkeit sind noch umstritten. In diesem Übersichtsartikel werden die physiologischen Funktionen und In-vivo-Eigenschaften von Vitamin C sowie der Mechanismus seiner antiviralen Wirkung in vitro und in vivo vorgestellt. Außerdem werden die theoretischen Grundlagen und die vorhandenen klinischen Belege für die Anwendung von IVC bei Patienten mit schweren Virusinfektionen der Atemwege, einschließlich schwer kranker Patienten, sowie die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosierungsschemata zusammengefasst und analysiert, um Hinweise für eine rationale klinische Anwendung zu geben.

Schwere Virusinfektionen der Atemwege sind eine lebensbedrohliche Erkrankung, insbesondere wenn keine spezifischen Medikamente und Impfstoffe zur Verfügung stehen. Unter diesen Umständen ist eine unterstützende Behandlung von besonderer Bedeutung. Viele Krankenhäuser in China und weltweit haben hochdosierte intravenöse Vitamin-C-Infusionen (IVC) zur Behandlung schwerkranker Patienten eingesetzt und dabei positive Ergebnisse erzielt [1]. In diesem Artikel werden der Mechanismus und die klinische Evidenz der hochdosierten Vitamin-C-Behandlung bei schweren Virusinfektionen der Atemwege analysiert, um Hinweise für eine rationale klinische Anwendung zu geben.

Angaben zu den Autoren

1. DU Li-ping, MEI Dan, LI Da-kui , Abteilung für Pharmazie, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China ;

2. CHEN Qi, Abteilung für Pharmakologie, Toxikologie und Therapeutik, University of Kansas Medical Center, KS Kansas City 66160, USA ;

3. WANG Zi-hou , Zentrum für Arzneimittelbewertung, Nationale Verwaltung für Medizinprodukte, Peking 100022, China

Korrespondierender Autor: Mei, Dan meidanpumch@163.com

Finanzierung: The Capital Health Development Research Project of China (Shoufa 2018-3-4017) und Chinese Academy of Medical Sciences Medicine and Health Technology Innovation Project (2017-12M-1-011). Chen, Qi erhielt keine Finanzierung aus einer dieser Quellen.

Das Manuskript wurde am 16.04.2020 vom Clinical Medication Journal angenommen. Veröffentlicht in Clinical Medication Journal Vol 18, No. 7. Juli 2020. Doi : 10. 3969/j. issn. 1672-3384. 2020. 07. 015 Übersetzt ins Englische 2020-08-01. Nachdruck mit Genehmigung.

1. Physiologische Funktionen und Eigenschaften von Vitamin C

Vitamin C (L-Ascorbinsäure) ist ein essentielles wasserlösliches Vitamin, das als Antioxidans und als Cofaktor für viele Enzyme an verschiedenen physiologischen Funktionen beteiligt ist [2]. Aufgrund des Funktionsverlusts des Gens für die L-Gulono- γ -Lacton-Oxidase (GLO), das für das entscheidende Enzym der Vitamin-C-Biosynthese kodiert, ist der Mensch zur Aufrechterhaltung normaler physiologischer Funktionen auf die exogene Zufuhr dieses Vitamins angewiesen [3]. Bei normalen Erwachsenen kann eine tägliche Vitamin-C-Aufnahme von 0,1 g (Männer 0,09 g, Frauen 0,075 g) den Tagesbedarf decken [4]. Die Plasmakonzentration bei einem gesunden Erwachsenen beträgt etwa 50-80 $\mu\text{mol/L}$, während die Gewebekonzentrationen die Plasmakonzentration bei weitem übersteigen und millimolare Werte erreichen können [5]. Der menschliche Körper speichert normalerweise etwa 1,5 g Vitamin C in allen Geweben. Eine einzelne kleine orale Dosis (z. B. 0,2 g) Vitamin C kann zu 100 % absorbiert werden, aber bei Einnahme einer einzelnen großen Dosis (z. B. 1,25 g) ist die intestinale Absorption gesättigt, und die Bioverfügbarkeit sinkt auf 33 % [6]. Kontinuierliche hohe Dosen von oralem Vitamin C (z. B. 3 g alle 4 Stunden, Tagesgesamtdosis 18 g) ergeben eine maximale Spitzenkonzentration von etwa 220 $\mu\text{mol/L}$. Mit einer hochdosierten intravenösen Infusion von Vitamin C wird jedoch die Begrenzung der intestinalen Absorption umgangen, und die Spitzenkonzentration im Blut kann etwa 15 000 $\mu\text{mol/L}$ oder noch mehr erreichen [7-8].

2. Die antiviralen Mechanismen von Vitamin C in vivo und in vitro

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Vitamin C verschiedene Arten von zirkulierenden DNA- und RNA-Viren in einer Konzentration inaktivieren kann, die einer oralen Supplementierung beim Menschen entspricht. Man nimmt an, dass der antivirale Mechanismus darin besteht, dass Vitamin C bei der Selbstoxidation freie Radikale erzeugt und Viren durch den Abbau viraler Nukleinsäuren inaktiviert [9]. In vivo wird berichtet, dass Vitamin C neben der direkten Inaktivierung der viralen Nukleinsäuren

auch die Immunaktivitäten stimuliert [9-10]. Der antivirale Mechanismus von Vitamin C in pharmakologischen Konzentrationen scheint sich von dem einer physiologischen Konzentration zu unterscheiden. Zelluläre und tierexperimentelle Studien haben ergeben, dass Vitamin C bei Erreichen pharmakologischer Konzentrationen (2,5~20 mmol/L) unter Katalyse von Trans-Metallionen Wasserstoffperoxid produziert und Viren inaktiviert, ohne die Wirtszellen zu schädigen, wobei die Virusreplikation in der Zelle gehemmt und die virale Infektiosität verringert wird [11-13]. Die optimale Wirkung der Virusinaktivierung wurde in der frühen Phase der Virusinfektion (8-12 Stunden nach der Infektion) erreicht [13]. Diese positiven Ergebnisse in Zell- und Tierstudien ließen sich jedoch nicht eindeutig und konsistent auf klinische Anwendungen übertragen. Im Jahr 2013 zeigte eine Metaanalyse, die 29 klinische Studien (n=11 306) umfasste, dass die oralen präventiven Dosen von Vitamin C ($\geq 0,2$ g/d) die Inzidenz von Erkältungen in der Allgemeinbevölkerung nicht verringerten [14]. Bei Untergruppen mit intensiver körperlicher Belastung (n=598), wie z. B. Extremsportlern und Soldaten im Wintertraining, verringerte die orale Vitamin-C-Supplementierung die Erkältungshäufigkeit jedoch um 50 % (RR = 0,48, 95 % CI: 0,35~0,64) [14], was darauf hindeutet, dass orales Vitamin C bei der Vorbeugung von Erkältungen in bestimmten Bevölkerungsgruppen (wie z. B. Menschen mit intensiver körperlicher Betätigung) von Nutzen ist. Dieselbe Analyse ergab auch, dass orale Präventivdosen von Vitamin C ($\geq 0,2$ g/d) die Dauer und den Schweregrad von Erkältungssymptomen verbessern können, wenn sie vor dem Auftreten dieser Symptome eingenommen werden, aber wenn sie nach dem Auftreten der Symptome eingenommen werden, wurden selbst mit ≥ 1 g/d oralem Vitamin C keine signifikanten Verbesserungen festgestellt [14].

3. Theoretische Grundlagen der Anwendung hochdosierter intravenöser Vitamin-C-Infusionen bei akuten und schweren Erkrankungen

Viele Krankheitszustände verändern die Homöostase von Vitamin C im menschlichen Körper; einige Beispiele sind Myokardinfarkt, akute Pankreatitis, Sepsis und andere akute und kritische Krankheiten. Unter diesen Umständen nimmt die Vitamin-C-Konzentration in der Regel deutlich ab [15-17]. Studien haben gezeigt, dass der Abfall der Vitamin-C-Konzentration im Blut (auf durchschnittlich etwa 18 $\mu\text{mol/L}$) ein vorhersehbares Zeichen bei Patienten mit schwerer Sepsis ist [18]. Niedrige Vitamin-C-Spiegel im Blut werden mit Multiorganversagen und einer schlechten Prognose bei Patienten mit Sepsis in Verbindung gebracht [19]. Der Abfall des Vitamin-C-Spiegels kann auf mindestens zwei Mechanismen zurückzuführen sein. Einerseits beeinträchtigt die Freisetzung von Entzündungszytokinen wie Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) die zelluläre Regulierung der Vitamin-C-Absorption, was zu einem verringerten intrazellulären Vitamin-C-Spiegel führt [20]. Da andererseits bei akuten und schweren Erkrankungen der oxidative Stress und die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) zunehmen, steigt auch der Bedarf an Antioxidantien wie Vitamin C stark an. Ein erhöhter Bedarf und Verbrauch an Vitamin C entsteht auch durch die Notwendigkeit, mehr weiße Blutkörperchen zu produzieren und zu differenzieren [21]. Bei einem durch Sepsis ausgelösten akuten Atemnotsyndrom (ARDS) kann Vitamin C die epitheliale Barriere der Lunge stärken und die Beseitigung des Lungenergusses beschleunigen, indem es die

epigenetische und transkriptionelle Regulierung mehrerer Proteine und Signalwege wie Aquaporin-5, CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Nodal Protein), den epithelialen Natriumkanal und die Na⁺/K⁺ ATPase fördert [22]. Studien haben auch gezeigt, dass die intravenöse Infusion hoher Vitamin-C-Dosen (IVC) bei ARDS-Patienten zu einer signifikanten Verringerung der zirkulierenden DNA und des zirkulierenden Syndecan-1 führt, die beide mit einem erhöhten Risiko für Multiorganversagen und ARDS-Mortalität verbunden sind [2]. Darüber hinaus ist eine Lymphopenie ein häufiges klinisches Merkmal bei ARDS. Vitamin C ist ein wesentlicher Faktor zur Förderung der Lymphozytenproduktion und -aktivität und wichtig für die Funktion der Lymphozyten [23]. Daher wird es als sinnvoll erachtet, IVC in frühen Stadien einer schweren Sepsis einzusetzen [24].

4. Klinische Evidenz für die IVC-Anwendung bei akuten und schwer kranken Patienten

4. 1. Wirksamkeit und Sicherheit der IVC bei akuten und schwerkranken Patienten

Bereits 1989 gab es Berichte über eine wirksame Anwendung von IVC bei Patienten mit akuten schweren Erkrankungen, hauptsächlich bei ARDS-Patienten mit IVC 1 g q6 h in Kombination mit anderen Antioxidantien (N-Acetylcystein, Selen und Vitamin E) [25]. Die Ergebnisse zeigten, dass die Sterblichkeit in der Behandlungsgruppe (n=16) signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe (n=16) (37% vs. 71%, P<0,01). Eine 2014 veröffentlichte Arbeit, in der über eine klinische Phase-I-Studie mit IVC bei septischen Patienten berichtet wurde [18], zeigte, dass eine Dosisabhängigkeit der IVC bei der Prävention von Multiorganversagen besteht. Der sequentielle Organversagens-Score (SOFA-Score) war nach der IVC-Behandlung signifikant niedriger als in der Placebo-Kontrollgruppe, und sowohl in der Hochdosisgruppe (50 mg/kg q6 h, insgesamt 4 Tage) als auch in der Niedrigdosisgruppe (12,5 mg/kg q6 h, 4 Tage) kam es im Vergleich zur Placebogruppe zu einem Rückgang von C-reaktivem Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und anderen Entzündungsindikatoren [18]. In der Studie wurden keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der IVC festgestellt, was darauf hindeutet, dass die IVC bei septischen Patienten sicher ist [18]. Eine weitere, 2017 veröffentlichte retrospektive Studie, in der IVC (1,5 g q6 h, 4 Tage oder bis zur Entlassung aus der Intensivstation) in Kombination mit Hydrocortison und Vitamin B1 bei schwerer Sepsis und septischem Schock (n=47) eingesetzt wurde, zeigte, dass im Vergleich zur historischen Kontrollgruppe (n=47) die Krankenhaussterblichkeit um 31,9 % gesenkt und auch die Dauer des Einsatzes von Hypertensiva signifikant reduziert wurde (18,3 h vs. 54,9 h, P<0,001) [26]. Eine weitere randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudie (n=28) zeigte, dass IVC in einer Dosierung von 25 mg/kg q 6 h über insgesamt 3 Tage die 28-Tage-Sterblichkeitsrate im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe signifikant reduzierte (14,3% vs. 64,3%, P<0,01) [27].

Die therapeutische Wirkung von Vitamin C wird jedoch in Frage gestellt, da eine Reihe

anderer klinischer Studien widersprüchliche Ergebnisse zeigten. Im Jahr 2019 zeigte eine Meta-Analyse, die 44 Studien mit insgesamt 6455 kritisch kranken Patienten umfasste, dass Vitamin C im Allgemeinen die Sterblichkeit, die Dauer des Krankenhausaufenthalts oder den Aufenthalt auf der Intensivstation nicht verbesserte [28]. Die Meta-Analyse unterschied jedoch nicht zwischen oraler und intravenöser Infusion und auch nicht zwischen hohen und niedrigen Dosen. Mehrere Studien in China untersuchten und bewerteten ebenfalls systematisch die Auswirkungen von Vitamin C auf die Prognose schwer kranker oder septischer Patienten [29-30] und fanden ebenfalls keine Verringerung der Sterblichkeitsrate und kontroverse Ergebnisse hinsichtlich der Verweildauer auf der Intensivstation und der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts. Auch in diesen Studien wurde nicht zwischen der Dosierung von Vitamin C und der Art der Verabreichung unterschieden.

Die 2019 veröffentlichte CITRIS-ALI-Studie [31] ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Großstudie für Patienten mit Sepsis und ARDS. Die IVC-Gruppe (n= 84) erhielt Vitamin C 50 mg/kg q6 h intravenös über 4 Tage, die Kontrollgruppe erhielt ein Placebo (n=83). Es wurde festgestellt, dass die beiden Gruppen bei mehreren primären Endpunktindizes, d. h. SOFA-Score am Tag 4, CRP-Spiegel am Tag 7 und Thrombomodulinspiegel am Tag 7, keine signifikanten Unterschiede aufwiesen ($P>0,05$), aber beim sekundären Endpunkt, der 28-Tage-Sterblichkeit, war die IVC-Gruppe signifikant niedriger als die Kontrollgruppe (29,8 % vs. 46,3 %, $P<0,05$). Während der Studie wurden keine studienbezogenen unerwünschten Ereignisse festgestellt.

Die im Februar 2020 veröffentlichte VITAMINS-Studie [32] ist die bisher größte klinische Studie zu IVC. In dieser offenen, multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie wurden 211 Patienten mit septischem Schock rekrutiert. Die Interventionsgruppe (n=107) erhielt eine intravenöse Infusion von Vitamin C 1,5 g q6 h, Hydrocortison 50 mg q6 h und Vitamin B1, die Kontrollgruppe (n=104) erhielt intravenös Hydrocortison allein 50 mg q6 h; beide Gruppen wurden bis zum Abklingen des Schocks oder längstens 10 Tage lang verabreicht. Die Ergebnisse zeigten keinen statistischen Unterschied beim primären Endpunkt - der 7-Tage-Überlebenszeit ohne Hypertonie (122,1 h vs. 124,6 h, $P>0,05$), sowie keine statistischen Unterschiede bei den meisten sekundären Endpunkten, wie 28-Tage-Mortalität, 28-Tage-Kumulativzeit ohne Hypertonie, Dauer des Krankenhausaufenthalts usw. Die Interventionsgruppe schnitt lediglich bei der Verringerung des SOFA-Scores an Tag 3 besser ab (-2 Punkte gegenüber -1 Punkten, $P<0,05$). Diese Studie deutet darauf hin, dass die Dreifach-Kombination von Vitamin C (1,5 g q6h) + Hydrocortison + Vitamin B1 im Vergleich zu Hydrocortison allein keine Verbesserung der therapeutischen Wirkung bewirkt.

4.2. Forschung zu verschiedenen Dosierungsschemata von IVC

Die Kontroverse und die widersprüchlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien könnten mit den unterschiedlichen Dosierungen und dem Zeitpunkt der Verabreichung von Vitamin C zusammenhängen, wobei ein optimaler Dosierungsplan noch nicht festgelegt wurde. Es wurde über eine pharmakokinetische Studie an 20 kritisch kranken Patienten berichtet, bei der verschiedene Dosierungen und Infusionsmethoden von IVC verwendet wurden [33]. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip in 4 Gruppen eingeteilt: 2 g/d (1 g q12 h 15 min schnelle IV-Infusion), 2 g/d (kontinuierliche IV-Infusion), 10 g/d (5 g q12 h 15 min schnelle IV-Infusion) und 10 g/d (kontinuierliche IV-Infusion), wobei jede Gruppe 48 Stunden lang IVC erhielt. Die Ergebnisse zeigten eine lineare Beziehung zwischen den Vitamin-C-Dosen und den Blutkonzentrationen. Die Dosis von 2 g/Tag brachte die Blutkonzentration nur auf ein normales physiologisches Niveau, und mit 10 g/Tag wurden sehr hohe Konzentrationen erreicht. Bei Schnellinfusionen traten Konzentrationsspitzen bei ~1 Stunde nach der Infusion mit C_{max} im Bereich von 1060~1391 $\mu\text{mol/L}$ auf, während bei kontinuierlicher Infusion kein Plasmaspitzenwert festgestellt wurde und die Steady-State-Blutkonzentration zwischen 228 und 1681 $\mu\text{mol/L}$ schwankte. Die maximale Konzentration, die durch kontinuierliche Infusion erreicht wurde, war niedriger als die schnelle Impulsinfusion der gleichen Dosis in Fraktionen. Die Autoren wiesen auch darauf hin, dass die hohe Konzentration, die durch 10 g/d IVC erzeugt wird, eine günstige Methode für die schnelle Aufnahme von Vitamin C durch die Zellen darstellen könnte, aber auch die Oxalatausscheidung mit dem Urin und das Risiko einer leichten metabolischen Alkalose erhöhen könnte. Die Studie war nicht schlüssig, ob eine schnelle Impulsinfusion eine bessere therapeutische Wirkung hat als eine kontinuierliche Infusion. 48 Stunden nach Absetzen der Infusion waren die Vitamin-C-Werte im Blut der 2 g/d-Gruppe und der 10 g/d-Gruppe statistisch nicht mehr signifikant ($P > 0,05$), und bei 15 % der Patienten waren die Vitamin-C-Werte unter die untere Grenze des normalen physiologischen Wertes gesunken, was darauf hindeutet, dass die Behandlung möglicherweise verlängert werden muss, um einen Vitamin-C-Mangel bei schwerkranken Patienten zu verhindern.

5. Belege für die klinische Anwendung von IVC bei schweren Virusinfektionen der Atemwege

Bereits 2003, beim Ausbruch des schweren akuten respiratorischen Syndroms (SARS), schlugen einige Wissenschaftler außerhalb Chinas den Einsatz von Vitamin C bei schweren viralen Infektionen der Atemwege vor [34]. Im Jahr 2017 wurde die erste erfolgreiche Anwendung von IVC in den USA zur Behandlung von ARDS, das durch eine Enterovirus-/Rhinovirus-Infektion verursacht wurde, vorgestellt. Der Patient erhielt eine tägliche Dosis von 0,2 g/kg, aufgeteilt in 4 IV-Infusionen [35]. Darüber hinaus gibt es vereinzelte Berichte über die Wirksamkeit von Vitamin C bei Influenza (einschließlich Vogelgrippe A H5N1) [36]. Es wurde jedoch noch keine randomisierte, kontrollierte klinische Studie über die Behandlung schwerer Virusinfektionen der Atemwege mit IVC veröffentlicht. Seit dem Ausbruch der durch SARS-CoV-2 verursachten COVID-19 Ende 2019 haben viele Krankenhäuser in Kliniken in China IVC bei der Behandlung von

COVID-19 eingesetzt und Erfahrungen und positive Ergebnisse in Einzelfällen gesammelt [1]. Im „Expert Consensus on Comprehensive Treatment of 2019 Coronavirus Disease in Shanghai City“ [37] wird die IVC empfohlen, wenn bei leichten bis mittelschweren Fällen die Gefahr besteht, dass sie sich zu einem schwereren Krankheitsbild entwickeln. IVC wird auch im „The Expert Consensus on the Clinical Rational Use of Medications of the New Coronavirus Pneumonia in Guangdong Province (Third Edition)“ zur Verhinderung und Verringerung des „Zytokinsturms“ empfohlen [38]. Auf der Grundlage der in Shanghai gesammelten Behandlungserfahrungen haben auch Krankenhäuser in New York, USA, IVC bei Patienten mit schwerer COVID-19 eingesetzt, wobei die spezifische Dosis vom behandelnden Arzt festgelegt wird. Im Februar 2020 übernahm das Zhongnan-Krankenhaus der Universität Wuhan die Führung und startete offiziell eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie der Phase II mit IVC bei schweren Fällen von COVID-19 (NCT04264533) [39]. In der Studie werden in der Interventionsgruppe 12 g Vitamin C mit einer kontinuierlichen IV-Pumpe q12 h über 7 Tage verabreicht, während die Kontrollgruppe parallel dazu mit sterilem Wasser infundiert wird. Der primäre Endpunkt ist die 28-tägige beatmungsfreie Überlebenszeit. Für die Studie sollen 140 Patienten rekrutiert werden, und sie wird voraussichtlich im September 2020 abgeschlossen sein. Eine multizentrische randomisierte und kontrollierte klinische Studie der Phase III, die im November 2018 in Kanada gestartet wurde (die LOVIT-Studie, NCT03680274) [40], plant, COVID-19-Patienten einzuschließen, die die festgelegten Einschlusskriterien für schwere Infektionen erfüllen. Die Interventionsgruppe erhält IVC 50 mg/kg in 30-60 min q6 h für 96 Stunden, die Kontrollgruppe erhält parallel dazu 5% Glukose oder Kochsalzlösung. Der primäre Endpunkt ist die 28-Tage-Mortalität oder die 28-Tage-Rate des anhaltenden Organversagens. In die LOVIT-Studie sollen 800 Patienten aufgenommen werden; sie wird voraussichtlich Ende 2022 abgeschlossen sein. Es wird erwartet, dass qualitativ hochwertige klinische Daten die Rolle von IVC bei der Behandlung schwerer Virusinfektionen der Atemwege klarer definieren werden.

Zusammenfassung

Obwohl Vitamin C schon seit fast hundert Jahren künstlich hergestellt wird, besteht noch immer kein wissenschaftlicher Konsens über seine Rolle bei der Behandlung von Infektionen, Tumoren, Sepsis, ARDS und anderen Krankheiten. Die klinische Wirksamkeit der unterstützenden Behandlung mit IVC bei kritisch kranken Patienten ist nach wie vor sehr umstritten. In Anbetracht der Tatsache, dass präklinische In-vitro- und In-vivo-Studien das breite Spektrum der antiviralen Wirkungen von IVC sowie seine antioxidative Stress- und immunmodulatorische Wirkung gezeigt haben, wurde die hochdosierte intravenöse Infusion von Vitamin C bei schweren COVID-19-Patienten empirisch als Option eingesetzt, wenn es keine wirksame spezifische Behandlung gibt, aber ihre Wirksamkeit und Sicherheit müssen noch durch groß angelegte klinische Studien überprüft werden.

Referenzen

- [1] Cheng R. Successful high-dose vitamin C 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- α/β at the initial stage of Influenza A virus (H3N2)infection[J]. *Immune Network*, 2013, 13(2):70-74.
<https://immunetwork.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] 程璘令, 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] 程璘令, 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 CareMed, 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's requirement 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.

[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>.

Nutritional Medicine is Orthomolecular Medicine

Orthomolecular medicine uses safe, effective nutritional therapy to fight illness. For more information: <http://www.orthomolecular.org>

Find a Doctor

To locate an orthomolecular physician near you: <http://orthomolecular.org/resources/omns/v06n09.shtml>

The peer-reviewed Orthomolecular Medicine News Service is a non-profit and non-commercial informational resource.

Editorial Review Board:

Ilyès Baghli, M.D. (Algeria)

Ian Brighthope, MBBS, FACNEM (Australia)

Gilbert Henri Crussol, D.M.D. (Spain)

Carolyn Dean, M.D., N.D. (USA)

Damien Downing, M.B.B.S., M.R.S.B. (United Kingdom)

Martin P. Gallagher, M.D., D.C. (USA)

Michael J. Gonzalez, N.M.D., D.Sc., Ph.D. (Puerto Rico)

William B. Grant, Ph.D. (USA)

Tonya S. Heyman, M.D. (USA)

Suzanne Humphries, M.D. (USA)

Ron Hunninghake, M.D. (USA)

Robert E. Jenkins, D.C. (USA)

Bo H. Jonsson, M.D., Ph.D. (Sweden)

Jeffrey J. Kotulski, D.O. (USA)

Peter H. Lauda, M.D. (Austria)
Thomas Levy, M.D., J.D. (USA)
Alan Lien, Ph.D. (Taiwan)
Homer Lim, M.D. (Philippines)
Stuart Lindsey, Pharm.D. (USA)
Victor A. Marcial-Vega, M.D. (Puerto Rico)
Charles C. Mary, Jr., M.D. (USA)
Mignonne Mary, M.D. (USA)
Jun Matsuyama, M.D., Ph.D. (Japan)
Joseph Mercola, D.O. (USA)
Jorge R. Miranda-Massari, Pharm.D. (Puerto Rico)
Karin Munsterhjelm-Ahumada, M.D. (Finland)
Tahar Naili, M.D. (Algeria)
W. Todd Penberthy, Ph.D. (USA)
Dag Viljen Poleszynski, Ph.D. (Norway)
Selvam Rengasamy, MBBS, FRCOG (Malaysia)
Jeffrey A. Ruterbusch, D.O. (USA)
Gert E. Schuitemaker, Ph.D. (Netherlands)
T.E. Gabriel Stewart, M.B.B.Ch. (Ireland)
Hyoungjoo Shin, M.D. (South Korea)
Thomas L. Taxman, M.D. (USA)
Jagan Nathan Vamanan, M.D. (India)
Garry Vickar, M.D. (USA)
Ken Walker, M.D. (Canada)
Raymond Yuen, MBBS, MMed (Singapore)
Anne Zauderer, D.C. (USA)

Andrew W. Saul, Ph.D. (USA), Editor-In-Chief
Editor, Japanese Edition: Atsuo Yanagisawa, M.D., Ph.D. (Japan)
Editor, Chinese Edition: Richard Cheng, M.D., Ph.D. (USA)
Editor, French Edition: Vladimir Arianoff, M.D. (Belgium)
Robert G. Smith, Ph.D. (USA), Associate Editor
Helen Saul Case, M.S. (USA), Assistant Editor
Michael S. Stewart, B.Sc.C.S. (USA), Technology Editor
Jason M. Saul, JD (USA), Legal Consultant

Comments and media contact: drsaul@doctoryourself.com OMNS welcomes but is unable to respond to individual reader emails. Reader comments become the property of OMNS and may or may not be used for publication.

To Subscribe at no charge: <http://www.orthomolecular.org/subscribe.html>

To Unsubscribe from this list: <http://www.orthomolecular.org/unsubscribe.html>