

PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 6 de Agosto, 2020

La Aplicación de Altas Dosis de Vitamina C Intravenosa en Infecciones Graves por Virus Respiratorios

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

(OMNS 6 de agosto de 2020) La infusión intravenosa de dosis alta de vitamina C (VCI) se usa como parte del tratamiento de apoyo para pacientes con infección grave por virus respiratorios, pero el régimen de dosis y la eficacia clínica aún son controvertidos. Este artículo de revisión presenta las funciones fisiológicas y las características in vivo de la vitamina C, y el mecanismo de sus acciones antivirales in vitro e in vivo. Esta revisión también resume y analiza la base teórica y la evidencia clínica existente de la aplicación de la VCI en pacientes con infección respiratoria grave por virus, incluidos los pacientes gravemente enfermos, además de resumir la eficacia y seguridad de diferentes regímenes de dosis, con el fin de proporcionar referencias para aplicación clínica racional.

La infección grave por virus respiratorios es una enfermedad potencialmente mortal, especialmente cuando no hay medicamentos y vacunas específicos. El tratamiento de apoyo es de particular importancia en esta circunstancia. Muchos hospitales en China y en todo el mundo han utilizado la infusión intravenosa de vitamina C (VCI) en dosis altas para tratar a pacientes críticamente enfermos y han logrado resultados positivos [1]. Sin embargo, aún existen controversias en el campo acerca de la pauta posológica y la eficacia del tratamiento de la vitamina C. Este artículo tiene como objetivo analizar el mecanismo y la evidencia clínica del tratamiento con dosis altas de vitamina C en infecciones virales respiratorias graves, con el fin de proporcionar una referencia para aplicaciones clínicas.

Información del autor

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.

1. Funciones fisiológicas y características de la vitamina C

La vitamina C (ácido L-ascórbico) es una vitamina esencial soluble en agua y participa en varias funciones fisiológicas como antioxidante y como co-factor de muchas enzimas [2]. Debido a la pérdida de función en el gen de la L-gulonolactona oxidasa (GLO), el gen que codifica la enzima crítica en la biosíntesis de vitamina C, los seres humanos deben depender de la ingesta exógena de esta vitamina para mantener las funciones fisiológicas normales [3]. En adultos normales, la ingesta diaria de vitamina C de 0,1 g (hombres 0,09 g, mujeres 0,075 g) puede cubrir las necesidades diarias [4]. La concentración plasmática en un adulto sano es de aproximadamente 50-80 $\mu\text{mol} / \text{L}$, mientras que las concentraciones tisulares superan ampliamente la concentración plasmática y pueden alcanzar niveles milimolares [5]. El cuerpo humano generalmente almacena alrededor de 1,5 g de vitamina C en todos los tejidos. Una sola dosis oral pequeña (por ejemplo, 0,2 g) de vitamina C se puede absorber al 100%, pero cuando se toma una sola dosis grande (por ejemplo, 1,25 g), la absorción intestinal se satura y la biodisponibilidad desciende al 33% [6]. Grandes dosis continuas de vitamina C oral (por ejemplo, 3 g cada 4 horas, dosis diaria total de 18 g) dan una concentración máxima de aproximadamente 220 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Pero la infusión intravenosa de vitamina C en dosis altas evita la limitación de la absorción intestinal, y la concentración máxima en sangre puede alcanzar aproximadamente 15 000 $\mu\text{mol} / \text{L}$ o incluso más. [7-8].

2. Los mecanismos antivirales de la vitamina C in vivo e in vitro

Los estudios in vitro han demostrado que la vitamina C puede inactivar varios tipos de virus de ADN y ARN circulantes a un nivel de concentración equivalente a la suplementación oral en humanos. Se cree que el mecanismo antiviral es que la vitamina C produce radicales libres en el proceso de autooxidación e inactiva los virus al degradar los ácidos nucleicos virales [9]. In vivo, se informa que la vitamina C estimula las actividades inmunitarias además de la inactivación directa de los ácidos nucleicos virales [9-10]. El mecanismo antiviral de la vitamina C en concentraciones farmacológicas parece ser diferente al de una concentración fisiológica. Estudios celulares y animales han encontrado que al alcanzar las concentraciones farmacológicas (2.5 ~ 20 mmol / L), la vitamina C

produce peróxido de hidrógeno bajo catálisis de iones de trans-metal e inactiva los virus sin dañar las células huésped, inhibiendo la replicación del virus en la célula y reduciendo infectividad viral [11-13]. Los efectos óptimos de la inactivación viral se lograron en la etapa inicial de la infección viral (8-12 horas después de la infección) Sin embargo, estos resultados positivos en estudios con células y animales no alcanzaron resultados claros y consistentes cuando se tradujeron en aplicaciones clínicas. En 2013, un meta análisis que incluyó 29 ensayos clínicos (n = 11 306) mostró que las dosis preventivas orales de vitamina C ($\geq 0,2$ g / d) no redujeron la incidencia de resfriados en la población general [14]. Sin embargo, en los subgrupos sometidos a un esfuerzo físico intensivo (n = 598), como los atletas extremos y los soldados en el entrenamiento invernal, la suplementación con vitamina C oral redujo la incidencia de resfriados en un 50% (RR = 0,48, IC del 95%: 0,35 \pm 0,64) [14], lo que sugiere que la vitamina C oral es beneficiosa para prevenir los resfriados en cierta población (como las personas que realizan una actividad física de alta intensidad). El mismo análisis también encontró que las dosis preventivas orales de vitamina C ($\geq 0,2$ g / d) podrían mejorar la duración y la gravedad de los síntomas del resfriado cuando se toman antes de que aparezcan estos síntomas, pero si se toman después de que aparecieron los síntomas, no se encontraron mejoras significativas incluso en ≥ 1 g / d de vitamina C oral [14].

3. Base teórica de las aplicaciones de la infusión intravenosa de altas dosis de vitamina C en enfermedades agudas y graves

Muchos estados de enfermedad cambian la homeostasis de la vitamina C en el cuerpo humano, algunos ejemplos son infarto de miocardio, pancreatitis aguda, sepsis y otras enfermedades agudas y críticas. En estas circunstancias, la concentración de vitamina C suele disminuir significativamente [15-17]. Los estudios han demostrado que la caída de la concentración de vitamina C en sangre (hasta aproximadamente 18 μ mol / L de media) es un signo predecible en pacientes con sepsis grave [18]. Los niveles bajos de vitamina C en sangre se asocian con insuficiencia orgánica múltiple y mal pronóstico en pacientes con sepsis [19]. La caída de los niveles de vitamina C puede deberse al menos a dos mecanismos. Por un lado, la liberación de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina-1 β (IL-1 β) afecta la regulación celular de la absorción de vitamina C, lo que resulta en una disminución de los niveles intracelulares de vitamina C [20]. Por otro lado, como en las enfermedades agudas y graves, el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) aumentan, la utilización de antioxidantes como la vitamina C también aumenta drásticamente. La mayor demanda y utilización de vitamina C también se origina en la necesidad de producir más glóbulos blancos y de su diferenciación [21]. En el síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) inducido por sepsis, la vitamina C puede fortalecer la barrera epitelial pulmonar y acelerar la eliminación del derrame pulmonar al mejorar la regulación epigenética y transcripcional de múltiples proteínas y vías, incluida la acuaporina-5, proteína nodal reguladora transmembrana de fibrosis quística (CFTR), canal de sodio epitelial y Na⁺/K⁺ ATPase [22]. Los estudios también mostraron que la infusión intravenosa de grandes dosis de vitamina C (VCI) disminuyó significativamente los

niveles de ADN circulante y de sindecan-1 circulante en pacientes con ARDS, los cuales están asociados con un mayor riesgo de insuficiencia multiorgánica y mortalidad por ARDS [2]. Además, la linfopenia es una característica clínica común en el ARDS. La vitamina C es un factor esencial para promover la producción y actividad de los linfocitos, y es importante para el funcionamiento de los linfocitos [23]. Por tanto, se considera razonable utilizar la VCI en las primeras etapas de la sepsis grave [24].

4. Evidencias clínicas de la aplicación de VCI en pacientes agudos y gravemente enfermos

4. 1. La eficacia y seguridad de la VCI en pacientes agudos y gravemente enfermos

Ya en 1989, hubo informes de la aplicación eficaz de la VCI en pacientes con enfermedades agudas graves, principalmente en pacientes con SDRA con IVC 1 g cada 6 h combinada con otros antioxidantes (N acetilcisteína, selenio y vitamina E) [25]. Los resultados mostraron que la mortalidad en el grupo de tratamiento (n = 16) fue significativamente menor que la del grupo de control (n = 16) (37% frente a 71%, P <0,01). Un artículo publicado en 2014 que informaba de un ensayo clínico de fase I de VCI en pacientes sépticos [18] mostró que existía una dependencia de la dosis de VCI en la prevención de la insuficiencia orgánica múltiple. La puntuación de insuficiencia orgánica secuencial (puntuación SOFA) después del tratamiento con VCI fue significativamente más baja que la del grupo de control con placebo, y tanto en el grupo de dosis alta (50 mg / kg cada 6 h, 4 días en total) como en el grupo de dosis baja (12,5 mg / kg cada 6 h, 4 días), hubo una disminución de la proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) y otros indicadores de inflamación en comparación con el grupo de placebo [18]. El estudio no encontró eventos adversos relacionados con la VCI, lo que indica que la VCI es segura en pacientes sépticos [18]. Otro estudio retrospectivo publicado en 2017 utilizando IVC (1,5 g cada 6 h, 4 días o hasta el alta de la UCI) combinado con hidrocortisona y vitamina B1 en sepsis grave y shock séptico (n = 47) mostró que, en comparación con el grupo de control histórico (n = 47)), la tasa de mortalidad hospitalaria se redujo en un 31,9% y la duración del uso de hiperventiladores también se redujo significativamente (18,3 h frente a 54,9 h, P <0,001) [26]. Otro ensayo controlado aleatorio doble ciego de un solo centro (n = 28) mostró que la VCI a 25 mg / kg cada 6 h durante un total de 3 días redujo significativamente la tasa de mortalidad de 28 días en comparación con el grupo de control con placebo (14,3% vs. 64,3%, P <0,01) [27].

Sin embargo, el efecto terapéutico de la vitamina C está en duda, ya que varios otros estudios clínicos mostraron resultados contradictorios. En 2019, un metanálisis que incluyó 44 estudios de un total de 6455 pacientes en estado crítico mostró que la vitamina C en general no mejoró la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria o la estancia en la UCI [28]. Sin embargo, el metanálisis no distinguió entre infusión oral e intravenosa, y no distinguió entre dosis altas y bajas. Varios estudios en China también revisaron y evaluaron sistemáticamente

el impacto de la vitamina C en el pronóstico de pacientes gravemente enfermos o con sepsis [29-30], y tampoco encontraron reducción en la tasa de mortalidad y controversias en el tiempo de hospitalización en la UCI y el tiempo total de hospitalización. Nuevamente, estos estudios tampoco distinguieron entre las dosis de vitamina C y las vías de administración.

La investigación CITRIS-ALI publicada en 2019 [31] es un ensayo clínico a gran escala, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para pacientes con sepsis y SDRA. El grupo de VCI (n = 84) recibió vitamina C 50 mg / kg cada 6 h por vía intravenosa durante 4 días, y el grupo de control recibió un placebo (n = 83). Se encontró que los 2 grupos no tenían diferencias significativas en varios índices de puntos finales primarios, es decir, puntuación SOFA del día 4, PCR del día 7 y niveles de trombomodulina ($P > 0,05$), pero en el punto final secundario, el 28- día, el grupo de VCI fue significativamente menor que el grupo de control (29,8% frente a 46,3%, $P < 0,05$). No se encontraron eventos adversos relacionados con el estudio durante el ensayo.

La investigación VITAMINS publicada en febrero de 2020 [32] es el ensayo clínico más grande sobre VCI hasta el momento [32]. Este ensayo controlado aleatorio multicéntrico abierto reclutó a 211 pacientes con shock séptico. El grupo de intervención (n = 107) recibió una infusión intravenosa de vitamina C 1,5 g cada 6 h, hidrocortisona 50 mg cada 6 h, y vitamina B1, el grupo de control (n = 104) recibió hidrocortisona intravenosa sola 50 mg cada 6 h; ambos grupos se administraron hasta que se alivió el shock o los 10 días más prolongados. Los resultados no mostraron diferencias estadísticas en el criterio de valoración principal: el tiempo de supervivencia sin hipertensos de 7 días (122,1 h frente a 124,6 h, $P > 0,05$), así como tampoco diferencias estadísticas en la mayoría de los criterios de valoración secundarios, como 28 -d mortalidad, tiempo acumulado no hipertensivo de 28 días, duración de la estancia hospitalaria, etc. El grupo de intervención solo obtuvo mejores resultados en la disminución de la puntuación SOFA en el día 3 (-2 puntos frente a -1 puntos, $P < 0,05$). Este estudio no sugirió ninguna mejora en los efectos terapéuticos mediante el uso del régimen de combinación triple de vitamina C (1,5 g cada 6 h) + hidrocortisona + vitamina B1 en comparación con la hidrocortisona sola.

4.2. Investigación sobre diferentes regímenes de dosis de IVC

La controversia y los resultados contradictorios de diferentes estudios pueden estar relacionados con las diferentes dosis y tiempos de administración de vitamina C. Sin embargo, aún no se ha determinado un plan de dosificación óptimo. Se informó de un estudio farmacocinético en 20 pacientes críticamente enfermos utilizando diferentes dosis y métodos de infusión de VCI [33]. Los participantes se dividieron aleatoriamente en 4 grupos: 2 g / d (1 g cada 12 h 15 min de infusión IV rápida), 2 g / d (infusión IV continua), 10 g / d (5 g cada 12 h 15 min de infusión IV rápida) y 10 g / d (infusión intravenosa continua), con cada grupo administrado IVC durante 48 horas. Los resultados mostraron una relación lineal entre las dosis de vitamina C y las concentraciones sanguíneas. La

dosis de 2 g / d solo llevó la concentración en sangre a un nivel fisiológico normal, y 10 g / d alcanzaron concentraciones extremadamente altas. Con las infusiones rápidas, hubo picos de concentración en ~ 1 h de infusión con Cmax en el rango de $1060 \pm 1391 \mu\text{mol} / \text{L}$, mientras que con la infusión continua, no se detectó ningún valor pico en plasma y la concentración en sangre en estado estacionario fluctuó entre 228 y $1391 \mu\text{mol} / \text{L}$. 1681 $\mu\text{mol} / \text{L}$. La concentración máxima alcanzada por infusión continua fue menor que la infusión por pulsos rápidos de la misma dosis en fracciones. Los autores también sugirieron que la alta concentración producida por 10 g / d de IVC podría proporcionar un método favorable para que las células capten rápidamente vitamina C, pero también puede aumentar la excreción urinaria de oxalato y el riesgo de alcalosis metabólica leve. El estudio no fue concluyente sobre si la infusión rápida por pulsos podría proporcionar mejores efectos terapéuticos que la infusión continua. A las 48 horas después de la interrupción de la infusión, los niveles de vitamina C en sangre del grupo de 2 g / d y del grupo de 10 g / d ya no eran estadísticamente significativos ($P > 0,05$), y el 15% de los pacientes tenían niveles de vitamina C por debajo del límite bajo del nivel fisiológico normal, lo que sugiere que puede ser necesario prolongar el curso del tratamiento para prevenir la deficiencia de vitamina C en pacientes gravemente enfermos.

5. Evidencia de la aplicación clínica de la VCI en la infección viral respiratoria grave

Ya en 2003, en el brote del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), algunos estudiosos fuera de China sugirieron el uso de vitamina C para las infecciones virales respiratorias graves [34]. En 2017, el primer uso exitoso de IVC en los EE. UU. Para el tratamiento del SDRA causado por la infección por enterovirus / rinovirus. El paciente recibió una dosis diaria de 0,2 g / kg, dividida en 4 infusiones intravenosas [35]. Además, hay informes dispersos sobre la vitamina C que controla eficazmente la influenza (incluida la influenza aviar A H5N1) [36]. Sin embargo, no se ha publicado un estudio clínico controlado aleatorizado sobre el tratamiento de infecciones virales respiratorias graves con VCI. Desde el brote de COVID-19 causado por SARS-CoV-2 a fines de 2019, muchos hospitales en clínicas en China han utilizado IVC en el tratamiento de COVID-19 y han ganado experiencia y resultados positivos en casos individuales. En el "Consenso de expertos sobre el tratamiento integral de la enfermedad por coronavirus de 2019 en la ciudad de Shanghai" [37], se recomienda la VCI cuando los casos leves a moderados corren el riesgo de progresar a afecciones más graves. La IVC también se recomienda en el "Consenso de expertos sobre el uso clínico racional de medicamentos para la neumonía por el nuevo coronavirus en la provincia de Guangdong (tercera edición)" para prevenir y reducir la "tormenta de citoquinas" [38]. Con base en la experiencia de tratamiento adquirida en Shanghai, los hospitales de Nueva York, EE. UU., También han utilizado la VCI en pacientes con COVID-19 grave, con dosis específicas determinadas por el médico tratante. En febrero de 2020, el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan tomó la iniciativa en el lanzamiento oficial de un ensayo clínico controlado aleatorizado prospectivo de fase II utilizando IVC en casos graves de COVID-19

(NCT04264533) [39]. El estudio utiliza 12 g de vitamina C con bomba intravenosa continua cada 12 h durante 7 días en el grupo de intervención, y el grupo de control se infunde con agua estéril en paralelo. El criterio de valoración principal es el tiempo de supervivencia sin ventilador de 28 días. Se espera que el estudio reclute a 140 pacientes y se espera que concluya en septiembre de 2020. Un ensayo clínico controlado y aleatorizado multicéntrico de fase III lanzado en noviembre de 2018 en Canadá (la investigación LOVIT, NCT03680274) [40] planea incluir COVID- 19 pacientes que cumplen con los criterios de inclusión del ensayo establecidos para infecciones graves. El grupo de intervención recibe VCI 50 mg / kg en 30-60 min cada 6 h durante 96 horas, el grupo de control recibe glucosa al 5% o solución salina en paralelo. El criterio de valoración principal es la mortalidad a los 28 días o la tasa de insuficiencia orgánica persistente durante 28 días. El estudio LOVIT planea inscribir a 800 pacientes y se espera que concluya a fines de 2022. Se espera que los datos clínicos de alta calidad definan más claramente el papel de la VCI en el tratamiento de infecciones virales respiratorias graves.

Resumen

Aunque la vitamina C se ha sintetizado artificialmente durante casi cien años, todavía falta un consenso científico sobre su función en el tratamiento de infecciones, tumores, sepsis, SDRA y otras enfermedades. Todavía existen muchas controversias sobre la eficacia clínica del tratamiento de apoyo de la VCI en pacientes críticamente enfermos. Dado que los estudios preclínicos in vitro e in vivo han demostrado el amplio espectro de efectos antivirales de la IVC y su estrés antioxidante y efecto inmunomodulador, la infusión intravenosa de dosis altas de vitamina C se ha aplicado empíricamente a pacientes con COVID-19 grave, como una opción cuando no existe un tratamiento específico efectivo, pero su efectividad y seguridad aún están pendientes de verificación mediante ensayos clínicos a gran escala.

Referencias

- [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://immunenetwork.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, Truwit 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>.